参考資料７

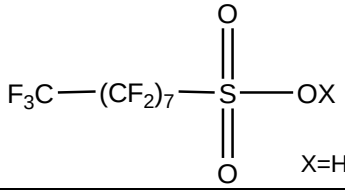
ペルフルオロ（オクタン-1-スルホン酸）の環境リスク初期評価

（化学物質の環境リスク評価（第 6 巻）　抜粋）

１．物質に関する基本的事項

(1) 分子式・分子量・構造式

物質名：ペルフルオロオクタンスルホン酸及びその塩
（Perfluorooctane Sulfonate：PFOS）
CAS 番号：1763-23-1 (酸)
29081-56-9 (アンモニウム塩)
70225-14-8 (ジエタノールアミン(DEA)塩)
2795-39-3 (カリウム塩)
29457-72-5 (リチウム塩)
化審法官報公示整理番号：2-1595 (パーフルオルオクタンスルホン酸)、2-2810 (パーフロロアルキル(C=4～12)スルフォン酸塩 (Na, K, Li))
化管法政令番号：
RTECS 番号：RG9701600(酸)、RG9701850(カリウム塩)、RG9701750(リチウム塩)
分子式：$C_8F_{17}O_3SX$(X は H, K など)
分子量：500.13 (酸)
換算係数：1 ppm = 20.46 mg/m^3 (酸、気体、25℃)
構造式：



X=H、K など

(2) 物理化学的性状

本物質のカリウム塩は白色の粉末である[1)]。

融点	＞400℃[2)]
沸点	
比重	～0.6[3)]、～1.1 (リチウム塩)[3)]、～1.1 (アンモニウム塩)[3)]、～1.1 (ジエタノールアミン塩)[3)]
蒸気圧	6.4×10^{-3} mmHg (酸、25℃、MPBPWIN[4)]により計算) (=0.85 Pa)、 1.43×10^{-11} mmHg (25℃、MPBPWIN[4)]により計算) (=1.9×10^{-9} Pa)
分配係数(1-ｵｸﾀﾉｰﾙ/水) (log Kow)	
解離定数(pKa)	
水溶性(水溶解度)	519 mg/L (20±0.5℃)[1)]、680 mg/L (24～25℃)[1)]、570 mg/L[3)]、370 mg/L (淡水)[3)]、 12.4 mg/L (未ろ過海水)[3)]、25 mg/L (ろ過海水)[3)]、12.4 mg/L (天然海水、22～23℃)[3)] 20.0 mg/L (3.5%NaCl 溶液、22～24℃)[3)]

備考　特に断りがない限りカリウム塩としての値

(3) 環境運命に関する基礎的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性

好気的分解（難分解性と判断される物質）[5)]

分解率：BOD 0%、TOC 6%、LC-MS 3%（試験期間：4 週間、被験物質濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L）[6)]

嫌気的分解

下水汚泥を用いた嫌気的分解試験において、生分解の兆候は見られなかった[1)]。

化学分解性

加水分解しない[1)]。

生物濃縮性

生物濃縮係数(BCF)：（高濃縮性ではないと判断される物質）[5)]

210～850（試験生物：コイ、試験期間：58 日間、試験濃度：20μg/L）[6)]

200～1500（試験生物：コイ、試験期間：58 日間、試験濃度：2μg/L）[6)]

（備考：定常状態における BCF:720(試験濃度：20 μg/L)）[6)]

1124（可食部、試験生物：ブルーギル、試験期間：62 日間、試験濃度：86 μg/L）[2)]

4013（非可食部、試験生物：ブルーギル、試験期間：62 日間、試験濃度：86μg/L）[2)]

2796（全魚体、試験生物：ブルーギル、試験期間：62 日間、試験濃度：86μg/L）[2)]

土壌吸着性

土壌吸着定数(Kd)：18.3 (粘土)[7)]、9.72 (Clay Loam)[7)]、35.3 (Sandy Loam)[7)]、7.42 (河川底質)[7)]

土壌吸着定数(Koc)：704 (粘土)[7)]、374 (Clay Loam)[7)]、1260(Sandy Loam)[7)]、571 (河川底質)[7)]

備考　特に断りがない限りカリウム塩としての値

(4) 製造輸入量及び用途

①　生産量・輸入量等

PFOS の平成 17 年における生産量は 1～10t/年であり、1 製造業者で生産されている[1)]。

PFOS の半導体工業における消費量を表 1.1 に示す[8)]。

表 1.1　半導体工業における消費量

平成(年度)	15	16	17
消費量(kg)	3,926	2,762	1,178

金属メッキ工程におけるPFOSを含有する表面処理剤の推定使用量は2～3t/年である[8)]。フォトマスク（半導体及び液晶ディスプレィ）製造工程における PFOS 及びその類縁化合物(PFOS 骨格を持つ物質、以下同様)の推定使用量は約 0.07t/年である[9)]。写真工業における平成 16 年の使用量は3.6t/年である[8)]。PFOSを含む泡消火剤の備蓄量は、約21,000t（PFOS換算量：200t未満）である[9)]。

② 用　途

PFOS 及びその類縁化合物の主な用途は、半導体工業、金属メッキ、フォトマスク（半導体、液晶ディスプレィ）、写真工業、泡消火剤である[8)]。また、代替が困難な用途としては、半導体（反射防止膜及びフォトレジスト）、フォトマスク（半導体及び液晶ディスプレィ）、写真感光剤、メッキ（クロムメッキ等）、泡消火剤、医療機器（カテーテル及び留置針）、電気電子部品（プリンター・複写機用転写ベルト・ゴムローラー等）である[10)]。

PFOS の類縁化合物が微生物分解やより大型の生物による代謝を受け、PFOS が生成される可能性が指摘されている[1)]。

(5) 環境施策上の位置付け

ペルフルオロオクタンスルホン酸及びそのカリウム塩、リチウム塩は化学物質審査規制法第二種監視化学物質（通し番号:681（酸）、685（カリウム塩）、683（リチウム塩））に指定されている。

２．ばく露評価

環境リスクの初期評価のため、わが国の一般的な国民の健康や水生生物の生存・生育を確保する観点から、実測データをもとに基本的には化学物質の環境からのばく露を中心に評価することとし、データの信頼性を確認した上で安全側に立った評価の観点から原則として最大濃度により評価を行っている。

(1) 環境中への排出量

本物質は化学物質排出把握管理促進法（化管法）第一種指定化学物質ではないため、排出量及び移動量は得られなかった。

(2) 媒体別分配割合の予測

本物質の信頼できる log Kow が得られておらず、媒体別分配割合の予測は行わなかった。

(3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.1 に示す。

表 2.1　各媒体中の存在状況

媒体		幾何平均値	算術平均値	最小値	最大値	検出下限値	検出率	調査地域	測定年度	文献
一般環境大気	μg/m^3	0.0000018	0.000004	<0.00000009	0.00003	0.00000009	19/20	全国	2004	1)
室内空気	μg/m^3									
食物	μg/g	0.000013	0.000020	<0.0000033	0.00012	0.0000033	46/50	全国	2004	1)
飲料水	μg/L	0.00083	0.0034	<0.0001	0.012	0.0001	4/6	全国	2003	2) [a)]
		0.00097	0.0065	0.0001	0.047	-	9/9	全国	2002	3)
		0.003	0.003	0.0025	0.0035	*0.001* [b)]	3/3	大阪市	2007	4)
		0.0038	0.0054	0.00030	0.020	*0.0001* [b)]	14/14	大阪府	2006	5)
		0.0024	0.0024	0.0024	0.0024	*0.001* [b)]	1/1	大阪市	2006	4)
		0.0017	0.0023	0.001	0.0049	*0.001* [b)]	3/3	大阪市	2005	4)
		0.0064	0.0097	<0.005	0.037	*0.005* [b)]	11/19	東京都	2005	6)
地下水	μg/L	0.013	0.029	0.0003	0.095	0.0002	8/8	大阪府	2007	7)
		0.037	0.075	0.01	0.14	0.005	2/2	大阪市	2006	8)
		0.00037	0.00060	0.00014	0.0024	*0.00005* [b)]	7/7	東京都、茨城県	2005	9)
土壌	μg/g									
公共用水域・淡水	μg/L	0.0027	0.0058	0.000097	0.013	0.00005	5/5	全国	2005	10)

媒体		幾何平均値	算術平均値	最小値	最大値	検出下限値	検出率	調査地域	測定年度	文献
		0.0015	0.0039	0.00024	0.037	0.00004	79/79	全国	2003	2)
		0.0023	0.0058	0.00020	0.018	0.00004	9/9	全国	2002	11)
		0.015	0.030	0.0009	0.28	0.0002 *~0.002* [b)]	25/25	大阪府、大阪市	2007	12)
		0.038	0.052	0.0080	0.18	*0.002* [b)]	16/16	大阪市	2007	13) [c)]
		0.0035	0.0074	<0.001	0.044	0.001~0.002	38/59	兵庫県	2007	14)
		0.0016	0.0058	<0.002	0.061	0.002	3/17	兵庫県	2006	14)
		0.67	3.5	0.0092	11	-	9/9	埼玉県	2006	15) [d)]
		0.0088	0.025	0.00033	0.11	-	14/14	東京都	2005	16)
		0.029	0.049	0.003	0.11	*0.00005* [b)]	6/6	東京都、神奈川県	2004	17) [e)]
		0.0098	0.026	0.0014	0.53	0.00004	52/52	大阪府	2003	2)
		0.011	0.015	0.0029	0.037	-	10/10	大阪府、京都府	2003~2004	18)
		0.015	0.044	0.0007	0.16	-	20/20	東京都	~2002	3)
公共用水域・海水	μg/L	0.0089	0.0091	0.0073	0.011	0.00005	2/2	愛知県、大阪市	2005	10)
		0.0019	0.0058	0.00061	0.028	0.00004	6/6	全国	2003	2)
		0.0010	0.0021	0.00011	0.0066	0.00004	11/11	全国	2002	11)
		0.0033	0.0050	0.0013	0.011	-	3/3	大阪府	2007	20)
		0.0061	0.0063	0.0044	0.0087	*0.002* [b)]	4/4	大阪市	2007	13) [c)]
		0.006	0.006	0.006	0.006	-	1/1	兵庫県	2007	14)
		0.0032	0.0034	0.0020	0.0062	*0.00005* [b)]	10/10	千葉県、東京都、神奈	2004	17) [e)]
底質(公共用水域・淡水)	μg/g	0.00026	0.00035	0.00011	0.00080	0.0000072	4/4	全国	2005	10)
		0.00014	0.00030	<0.000096	0.0012	0.000096	4/9	全国	2003	19)
		0.00040	0.0016	<0.0001	0.0043	0.0001	2/3	大阪府	2007	21)
底質(公共用水域・海水)	μg/g	0.00021	0.00026	0.000082	0.00035	0.0000072	3/3	川崎市、愛知県、大阪市	2005	10)
		<0.000096	<0.000096	<0.000096	0.00021	0.000096	4/11	全国	2003	19)
魚類(公共用水域・淡水)	μg/g	0.0011	0.0013	0.00064	0.0023	0.000018	3/3	新潟県、鳥取県、高知県	2005	10)
		0.0020	0.0047	0.00048	0.012	0.000033	3/3	滋賀県、鳥取県、高知県	2003	19)
魚類(公共用水域・海水)	μg/g	0.00052	0.0015	<0.000018	0.0055	0.000018	15/16	全国	2005	10)
		0.0011	0.0021	0.00021	0.0068	0.000033	6/6	全国	2003	19)
貝類(公共用水域・淡水)	μg/g									
貝類(公共用水域・海水)	μg/g	0.000083	0.00030	<0.000018	0.0014	0.000018	5/6	全国	2005	10)

注：a）各府県(兵庫県、大阪府、京都府、岩手県、宮城県、秋田県)5 検体の幾何平均値(報告値)をもとに集計。検出率は府県数より算出。

b）検出下限値の欄の斜体で示されている値は、定量下限値として報告されている値を示す。

c）大阪府との連携調査地点を除く

d）ろ液とろ過残渣抽出液(超音波抽出)の合計値。検出下限値はろ液 0.00005 μg/L、ろ過残渣 0.0002 μg/L。
e）溶存態濃度。

（4）人に対するばく露量の推定（一日ばく露量の予測最大量）

一般環境大気、飲料水及び食物の実測値を用いて、人に対するばく露の推定を行った（表 2.2）。化学物質の人による一日ばく露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量、飲水量及び食事量をそれぞれ 15 m^3、2 L 及び 2,000 g と仮定し、体重を 50 kg と仮定している。

表 2.2　各媒体中の濃度と一日ばく露量

	媒　　体	濃　　度	一　日　ば　く　露　量
平均	大気		
	一般環境大気	0.0000018 μg/m^3 程度 (2004)	0.00000054 μg/kg/day 程度
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質		
	飲料水	0.00097 μg/L 程度 (2002)	0.000039 μg/kg/day 程度
	地下水	限られた地域で 0.037 μg/L の報告がある (2006)	限られた地域で 0.0015 μg/kg/day の報告がある
	公共用水域・淡水	0.0027 μg/L 程度 (2005) (限られた地域で 0.67 μg/L 程度の報告がある (2006))	0.00011 μg/kg/day 程度 (限られた地域で 0.027 μg/kg/day 程度の報告がある)
	食　物	0.000013 μg/g 程度 (2004)	0.00052 μg/kg/day 程度
	土　壌	データは得られなかった	データは得られなかった
最大値	大気		
	一般環境大気	0.00003 μg/m^3 程度 (2004)	0.000009 μg/kg/day 程度
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質		
	飲料水	0.047 μg/L 程度 (2002)	0.0019 μg/kg/day 程度
	地下水	限られた地域で 0.14 μg/L の報告がある (2006)	限られた地域で 0.0056 μg/kg/day の報告がある
	公共用水域・淡水	0.037 μg/L 程度 (2003) (限られた地域で 11 μg/L 程度の報告がある (2006))	0.0015 μg/kg/day 程度 (限られた地域で 0.44 μg/kg/day 程度の報告がある)
	食　物	0.00012 μg/g 程度 (2004)	0.0048 μg/kg/day 程度
	土　壌	データは得られなかった	データは得られなかった

人の一日ばく露量の集計結果を表 2.3 に示す。

吸入ばく露の予測最大ばく露濃度は、一般環境大気のデータから 0.00003 μg/m^3 程度となった。

経口ばく露の予測最大ばく露量は、飲料水及び食物のデータから算定すると 0.0067 μg/kg/day 程度であった。なお、仮に地下水及び食物のデータから算定した経口ばく露の予測最大ばく露量は 0.0104 μg/kg/day となった。

表 2.3　人の一日ばく露量

媒体		平均ばく露量（μg/kg/day）	予測最大ばく露量（μg/kg/day）
大気	一般環境大気	0.00000054	0.000009
	室内空気		
	飲料水	0.000039	0.0019

水質	地下水	{0.0015}	{0.0056}
	公共用水域・淡水	(0.00011) {0.027}	(0.0015) {0.44}
食物		0.00052	0.0048
土壌			
経口ばく露量合計		0.000559	0.0067
総ばく露量		0.00055954	0.006709

注：1）アンダーラインを付した値は、ばく露量が「検出下限値未満」とされたものであることを示す
2）総ばく露量は、吸入ばく露として一般環境大気を用いて算定したものである
3）（ ）内の数字は、経口ばく露量合計の算出に用いていない
4）{ }内の数字は、限られた地域における調査データから算出したものである

(5) 水生生物に対するばく露の推定（水質に係る予測環境中濃度：PEC）

本物質の水生生物に対するばく露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.4 のように整理した。本物質の公共用水域における濃度は、全国レベルで行われた調査では、最大値が公共用水域淡水域では 0.037 μg/L 程度、海水域では 0.028 μg/L 程度となったが、限られた地域を対象とした環境調査により、公共用水域の淡水域で最大 11 μg/L 程度の報告があり、このほかにも地域レベルで行われた複数の環境調査で 0.037 μg/L より高い検出濃度が報告されている。これらを総合的に勘案し、安全側の評価値としての予測環境中濃度（PEC）は、淡水域の PEC で 11 μg/L 程度、海水域で 0.028 μg/L 程度と設定することとした。

表 2.4　公共用水域濃度

水　域	平　　均	最　大　値
淡 水	0.0027 μg/L 程度 (2005) [限られた地域で 0.67 μg/L 程度の報告がある (2006)]	0.037 μg/L 程度 (2003) [限られた地域で 11 μg/L 程度の報告がある (2006)]
海 水	0.0019 μg/L 程度 (2003)	0.028 μg/L 程度 (2003)

注：1）環境中濃度での（ ）内の数値は測定年度を示す
2）公共用水域･淡水は､河川河口域を含む

３．健康リスクの初期評価

健康リスクの初期評価として、ヒトに対する化学物質の影響についてのリスク評価を行った。

（1）体内動態、代謝

本物質は消化管から容易に吸収される。

^{14}C でラベルした本物質の K 塩 4.2 mg/kg を雄ラットに強制経口投与した結果、24 時間で投与した放射活性の 1.55%、48 時間で 3.24%が糞中に排泄された。24 時間後の消化管（内容物を含む）の放射活性と糞中排泄の合計は約 5%であったため、消化管組織内の放射活性や消化管内に排泄された放射活性もあったことを考慮すると、24 時間で少なくとも 95%以上が吸収されていたことになる。尿中への排泄は 1～2%/日で、血漿中の半減期は 179 時間（7.5 日）であった [1)]。

^{14}C でラベルした K 塩 4.2 mg/kg を雄ラットに静脈内投与した結果、89 日間で投与した放射活性の 30.2%が尿中に、12.6%が糞中（64 日以降は検出限界値未満）に排泄され [2)]、合計で 42.8%であったことから、体外排泄の半減期は 89 日以上であった。放射活性から求めた 89 日後の本物質の分布は肝臓で 20.6 μg/g、血漿で 2.2 μg/g、腎臓及び肺で 1.1 μg/g、筋肉や皮膚、骨髄、脾臓などの組織では 0.2～0.6 μg/g の範囲にあり、脂肪組織では皮下脂肪で 0.2 μg/g、腹部脂肪で 0.08 μg/g 以下と異なった分布がみられ、眼球で 0.16 μg/g が検出されたが、脳への分布はなかった。これは投与量の 25.2%が肝臓に、2.8%が血漿中に分布していたことになるが、腎臓や肺、精巣、脾臓でみられた低濃度の放射活性のある程度はこれらの臓器に残存していた血液によると思われた [2)]。

ラットに交尾前 42 日から妊娠 20 日まで 0～3.2 mg/kg/day の K 塩を強制経口投与した結果、妊娠 21 日目の母ラット及び胎仔の肝臓、血清で本物質は用量に依存して増加し、母ラットでは本物質は血清中よりも肝臓で高かった。胎仔では血清中濃度は母ラットと同程度であったが、肝臓では母ラットの半分以下の濃度であった [3)]。また、雌ラットに交尾前 43 日から交尾終了日まで 0、0.1、1.6 mg/kg/day の K 塩を強制経口投与し、自然分娩させて哺育させた結果、授乳 22 日目の母ラット及び仔の肝臓で本物質の濃度は同程度であり、血清中よりも肝臓ではるかに多かった [4)]。

雌雄のカニクイザルに 2 mg/kg の K 塩を静脈内投与した結果、血清中での本物質の半減期は雄で 132 日（122～146 日）、雌で 110 日（88～138 日）で、明瞭な性差はなかった [5, 6)]。また、6 ヵ月間強制経口投与した実験では、0.03、0.15 mg/kg/day 群の血清中の本物質濃度は時間とともに直線的に増加したが、0.75 mg/kg/day 群では非直線的な増加を示し、約 20 週で横ばいとなった。27 週以降の回復期間中の血清中濃度は 0.15 mg/kg/day 群では直線的、0.75 mg/kg/day 群では多相性の減少を示し、両群の半減期は 0.75 mg/kg/day 群＞0.15 mg/kg/day 群の関係にあったが、1 年間の回復期間の終わりが近づくにつれて両群とも類似した傾き（約 200 日の半減期）を示すようになり、性差を示す証拠もなかった [7, 8)]。

雄ラットに ^{14}C でラベルした K 塩（3.4 mg/kg）を静脈内投与し、コレスチラミン（陰イオン交換樹脂で吸収されない）を 4%濃度で 21 日間混餌投与した結果、本物質の糞中への排泄は 9.5 倍増加し、肝臓、血漿及び赤血球中の濃度は有意に減少したことから、本物質は腸肝

循環することが示された[9]。

国内3地域の男女205人（女性93人）を対象とした調査では、3地域の男女で血清中の本物質濃度に有意な性差（男性＞女性）がみられ、高濃度地域ほどその差は大きかった[10]。アメリカのフッ素化学工場の退職者3人を5.5年間追跡した調査で、血清中の本物質の半減期は1,428日（約4年）であった[11]。また、退職者26人（うち女性2人）について5.5年間定期的に採血した結果、血清中の半減期は5.4年（95%CI：3.9～6.9年）で実験動物に比べて長く、調査開始時の濃度（0.145～3.49 μg/mL）や年齢、性、勤続年数、退職から初回採血までの時間との間に関連はみられなかった[12, 13]。

アメリカ、イタリアなど10ヵ国の住民（n=20～175）について本物質の血中濃度を調べた調査では、アメリカ及びポーランドが0.03 μg/mL超、インドが0.003 μg/mL未満でその他の国は0.003～0.029 μg/mLの範囲にあり、日本では女性、ポーランドでは男性で有意に高かったが、他の国では性差はなく、年令による変化もなかった[14]。国内の地域住民を対象とした調査では、男性では本物質の血清中濃度に年令による変化はなかったが、女性では月経の有無で有意に異なり、閉経期の女性で高く、60才を超えた頃に男性の濃度レベルに達した。また、本物質の腎クリアランスは糸球体濾過率の$1/10^5$（n=20）と極めて低く、ヒトでは尿細管からの能動的分泌が欠如していることを示唆するものと思われた[15]。

ヒトの血漿タンパク質との結合を調べた*in vitro*実験では、本物質はアルブミンの99.8%、β-リポタンパクの95.6%、α-グロブリンの59.4%、γ-グロブリンの24.1%、フィブリノーゲン及びα-2-マクログロブリン、トランスフェリンの0.1%未満と結合した[16]。

なお、2-(*N*-エチルペルフルオロオクタンスルホンアミド)エチルアルコール（*N*-EtFOSE）のような本物質の誘導体は代謝によって本物質を生じるが[17, 18]、本物質は代謝されないと考えられている[9, 18, 19]。

（2）一般毒性及び生殖・発生毒性

① 急性毒性

動物種	経路	致死量、中毒量等			
ラット	経口	LD_{50}	154 mg/kg	[20]	（酸）
ラット	経口	TDLo	15 mg/kg	[20]	（酸）
ラット	経口	TDLo	0.75 mg/kg	[20]	（酸）
ラット	経口	LD_{50}	251 mg/kg	[21]	（K塩）
ラット	経口	LD_{50}	233 mg/kg	[21]	（雄、K塩）
ラット	経口	LD_{50}	271 mg/kg	[21]	（雌、K塩）
ラット	経口	LD_{50}	50～1,500 mg/kg	[21]	（K塩）
ラット	吸入	LC_{50}	5,200 mg/m^3	[22]	（K塩）

本物質のK塩はウサギの眼を刺激したが、皮膚を刺激しなかった[23]。

K塩を経口投与したラットで最も頻発した症状は活動低下、四肢の緊張低下、運動失調で、剖検では泌尿生殖部の着色（黄変）、胃の拡張と腺粘膜の充血、肺のうっ血がみられた[21]。

② 中・長期毒性

ア）本物質はラットやマウスへの短期間投与で肝臓のペルオキシソーム増殖作用を示し[24~26]、ヒトやラット、マウスの細胞を用いた *in vitro* 試験でペルオキシソーム増殖応答受容体（PPARα）を活性化させるが[27, 28, 29]、PPARαの活性化能はPFOAよりも低い[28, 29]。ラットの雌雄に本物質を繰り返し投与した試験では、ペルオキシソーム増殖の指標としたパルミトイルCoA酸化酵素活性は、4週間後の雄の肝臓で約2倍高かったが、14、53週後には肝細胞の増殖を示す結果がみられなかった[30, 31]。また、本物質を6ヵ月間投与したサルの肝臓でも、ペルオキシソーム増殖はみられなかったことから[8]、ラットやサルの試験でみられた肝臓への影響はペルオキシソーム増殖作用を介したものではないと考えられている[8, 19]。

なお、本物質を腹腔内投与した24時間後の胸腺を用いたトキシコゲノミクスでは、副甲状腺ホルモン（PTH）の遺伝子に発現上昇がみられただけで、PTHがPPARαやPPARβ/δの標的遺伝子であるという報告はないことから、PPARを活性化した結果とは考えにくかった[32]。

イ）Sprague-Dawleyラット雌雄各5匹を1群とし、K塩を0、0.003、0.01、0.03、0.1、0.3%（0、2、6、18、60、200 mg/kg/day）の濃度で90日間混餌投与した結果、0.3%群は7～8日、0.1%群は8～14日、0.03%群は13～28日目に全数が死亡し、これらの群ではるい痩、取り扱い時の痙攣、円背位姿勢、眼周囲の赤色汚染物や肛門性器部に黄色の汚染物、易刺激性、活動低下、口や鼻の周囲で湿った赤色の分泌物がみられた。0.01%群でも雄3匹、雌2匹が死亡し、生き残ったラットでは体重は約16%低く、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、網状赤血球数、白血球数の有意な減少、雄で肝臓の相対重量、雌で肝臓の絶対及び相対重量、雌雄で腎臓の相対重量の有意な増加を認めた。0.003%群で死亡はなかったが、体重は約8%低く、雌で肝臓の絶対及び相対重量の有意な増加、雄で副腎の絶対及び相対重量、甲状腺及び副甲状腺の絶対重量、脳下垂体の絶対重量の有意な減少を認めた。しかし、雄の臓器重量の変化は高用量群でみられなかった変化であったことから、生物学的な意義は不明であった。剖検では0.003%以上の群で肝臓の退色や腫脹、胃の腺粘膜の退色がみられ、肝細胞の肥大と限局性の壊死は雄の方が顕著であった。このほかにも特に0.03%以上の群で胸腺のリンパ濾胞細胞の減少、脾臓の軽度の萎縮とリンパ濾胞及び細胞の減少、腸間膜リンパ節でリンパ濾胞及び細胞の減少、前胃で粘膜の過角化症と棘細胞症、腺胃粘膜で出血、小腸で絨毛の高さや密度の減少、骨格筋の萎縮、皮膚で表皮の角質増殖と肥厚がみられた[33]。この結果から、LOAELは0.003%（2 mg/kg/day）であった。

ウ）Sprague-Dawleyラット雌雄にK塩を0、0.00005、0.0002、0.0005、0.002%の濃度で2年間混餌投与した下記エ）の実験の一環として、一部のラットを4、14週間後にそれぞれ雌雄各5匹を屠殺し、各10匹から採血した。その結果、4週間の投与では0.002%群の雄で肝臓相対重量の有意な増加と血糖値の有意な減少を認め、ペルオキシソーム増殖の指標である肝臓のパルミトイルCoA酸化酵素活性は約2倍（有意差あり）高かった。14週間の投与では0.002%群の雄で肝臓の絶対及び相対重量、桿状核好中球、GPT、尿素窒素の有意な増加とコレステロールの有意な減少、0.002%群の雌で肝臓相対重量、尿素窒素の有意な増加を認めた。また、0.0005%以上の群の雄及び0.002%群の雌の肝臓で肝細胞の肥大と空胞

化がみられ、それらの発生率と影響度合いは 0.002％群の雄で増大する傾向にあった。なお、増殖性細胞核抗原による標識細胞率を指標とした肝細胞の増殖は 4、14 週間の投与ではみられず、ペルオキシソーム増殖の指標となる肝臓のパルミトイル CoA 酸化酵素活性の上昇も 14 週間の投与ではみられなかった。各濃度群の用量は 4 週間投与の雄で 0、0.05、0.18、0.37、1.51 mg/kg/day、雌で 0、0.05、0.22、0.47、1.77 mg/kg/day、14 週間投与の雄で 0、0.03、0.13、0.34、1.33 mg/kg/day、雌で 0、0.04、0.15、0.40、1.56 mg/kg/day であった[30, 31]。この結果から、NOAEL は雄で 0.0002％（0.13 mg/kg/day）、雌で 0.0005％（0.4 mg/kg/day）であった。

エ）Sprague-Dawley ラット雌雄各 60～70 匹を 1 群とし、K 塩を 0、0.00005、0.0002、0.0005、0.002％の濃度で 104 週間混餌投与した結果、雄の 0.0005％以上の群で実験終了時の生存率が有意に高かったことから、雄では生存率の有意な増加傾向がみられ、雌では 0.0002％群の生存率は有意に低かったが、体重への影響は雌雄の全群でみられなかった。雄の肝臓では 0.00005％以上の群で嚢胞様変性、0.0002％以上の群で肝細胞の肥大、0.0005％以上の群で肝細胞の空胞化、0.002％群で肝細胞内の好酸性顆粒や色素沈着、壊死の発生率に有意な増加を認めたが、嚢胞様変性については老化に伴う変化で、本物質の投与によるものではないと考えられた。また、雌の肝臓では 0.0005％以上の群で肝細胞の肥大や好酸性顆粒、色素沈着したマクロファージの浸潤、0.002％群で肝細胞の着色沈着や壊死、リンパ組織球の浸潤、門脈周囲の肝細胞肥大の発生率に有意な増加を認めた。このほか、53 週目に実施した BrdU 染色法による肝細胞の検査では上記イ）と同様に、細胞増殖の有意な増加はみられなかった。摂餌量と餌中濃度から数週間ごとに求めた各濃度群の用量はそれぞれ雄で 0、0.015～0.057、0.064～0.23、0.15～0.57、0.64～2.21 mg/kg/day、雌で 0、0.015～0.052、0.073～0.21、0.19～0.56、0.84～2.15 mg/kg/day の範囲にあった[34, 35]。この結果から、NOAEL は雄で 0.00005％（0.015～0.057 mg/kg/day）、雌で 0.0002％（0.073～0.21 mg/kg/day）であった。

オ）アカゲザル雌雄各 2 匹を 1 群とし、0、10、30、100、300 mg/kg/day の K 塩を 90 日間の予定で強制経口投与した結果、300 mg/kg/day 群は 2～4 日、100 mg/kg/day 群は 3～5 日、30 mg/kg/day 群は 7～10 日、10 mg/kg/day 群は 11～20 日目にすべて死亡し、活動低下、下痢を伴った嘔吐、体の硬直、全身性の振戦、攣縮、衰弱、痙攣がみられた。剖検では 100 mg/kg/day 以上の群の肝臓で退色（黄褐色）がみられたが、組織に変化はなかった。また、10 mg/kg/day 以上の群の副腎皮質でうっ血、出血、脂質の枯渇がみられた[36]。

カ）アカゲザル雌雄各 2 匹を 1 群とし、0、0.5、1.5、4.5 mg/kg/day の K 塩を 90 日間強制経口投与した実験では、4.5 mg/kg/day 群の全数が 5～7 週目に死亡又は瀕死となって屠殺した。4.5 mg/kg/day 群では 1～2 週目から食欲不振、嘔吐、黒色便、脱水症状などの胃腸管への毒性兆候を示し、死亡直前には全個体で活動性が低下し、重度の硬直性、痙攣、全身の震え、はいつくばりをみせた。体重は 5 週目には約 22％減少し、30 日後の検査では血清コレステロールの有意な減少と ALP 活性の 50％低下がみられた。剖検で臓器重量への影響はなかったが、雌雄の全数の副腎で著明なび漫性の脂肪枯渇がみられ、雄 1 匹と雌 2 匹の膵臓で酵素原顆粒の減少による外分泌細胞の中程度のび漫性萎縮、雄 2 匹と雌 1 匹の気管支腺では漿液細胞の顆粒減少による中程度のび漫性萎縮がみられた。0.5、1.5 mg/kg/day 群では死亡はなかったが、下痢や粘液便、血便などの胃腸管への毒性が認められ、投与期間の終わり

頃には 1.5 mg/kg/day 群で食欲不振、脱水症状、全身性の振戦がみられた。0.5、1.5 mg/kg/day 群で組織への影響はなかったが、1.5 mg/kg/day 群の雌で ALP 活性及び血清カリウム量の有意な低下がみられ、1 匹では血清コレステロールも低かった [37]。この結果から、LOAEL は 0.5 mg/kg/day であった。

キ）カニクイザル雌雄各 4～6 匹を 1 群とし、0、0.03、0.15、0.75 mg/kg/day の K 塩をカプセルに入れて 6 ヵ月間経口投与した試験では、0.75 mg/kg/day 群の雄 1 匹が 23 週目に死亡し、もう 1 匹の雄も 26 週目に瀕死となって屠殺したが、これらでは摂餌量の減少や活動低下、努力性呼吸などの症状がみられ、最初の 1 匹の死因は重度の急性炎症を伴った肺の壊死で、もう 1 匹は高カリウム血症が示唆された。有意差のあった影響は 0.75 mg/kg/day 群に限られ、体重増加の抑制（減少）、肝臓の絶対及び相対重量の増加、血清総コレステロールの低下、甲状腺刺激ホルモン（TSH）の上昇とトリヨードサイロニン（T_3）の低下（甲状腺機能低下の証拠はなし）、エストラジオールの低下、肝細胞の肥大と空胞化などがあった。パルミトイル CoA 酸化酵素活性を指標とした肝細胞のペルオキシソーム増殖は 0.75 mg/kg/day 群の雌で有意に増加したが、生物学的意義の判断基準である 2 倍増加を超えるものではなかった。また、増殖性細胞核抗原による標識細胞率を指標とした肝臓、膵臓、精巣の細胞増殖にも影響はなかった。本物質は対照群の血清、肝臓からもわずかに検出されたが、本物質の肝臓：血清中の濃度比は 0.9：1（0.15 mg/kg/day 群の雄）～2.7：1（対照群の雌）の範囲にあり、用量依存性はなかった。肝臓中の本物質も 6 ヵ月間の総投与量に対して 4.4%（0.15 mg/kg/day 群の雄）～8.7%（0.03 mg/kg/day 群の雌）の範囲にあり、投与量や性との間に明らかな関連はなかった。1 年間の回復期間を設けて 0、0.15、0.75 mg/kg/day 群の雌雄各 2 匹を飼育したところ、0.75 mg/kg/day 群でみられた影響は完全に回復した。なお、0.15 mg/kg/day 群でも雄で TSH の上昇、雌雄で T3 の低下に有意差があったが、確認のため他機関で実施した分析では 0.15 mg/kg/day 群の有意差はなかった [7, 8]。この結果から、NOAEL は 0.15 mg/kg/day であった。

③ 生殖・発生毒性

ア）Sprague-Dawley ラット雌 22 匹を 1 群とし、0、1、5、10 mg/kg/day の K 塩を妊娠 6 日目から 15 日目まで強制経口投与した結果、10 mg/kg/day 群で妊娠 12～20 日目の体重は有意に低く、着床数や黄体数、生存胎仔数の減少がみられたが、有意差はなかった。胎仔では 1 mg/kg/day 以上の群で眼（レンズ）の奇形が発生し（対照群では発生なし）、片方又は両方の眼に奇形のあった胎仔の発生率は 10 mg/kg/day 群で有意に高かった [38]。この結果から、母ラットで NOAEL は 5 mg/kg/day、胎仔で LOAEL は 1 mg/kg/day であった。

イ）Sprague-Dawley ラット雌 25 匹を 1 群とし、0、1、5、10 mg/kg/day の K 塩を妊娠 6 日目から 15 日目まで強制経口投与した結果、5 mg/kg/day 以上の群で円背位姿勢、食欲不振、血液の混じった腟排泄物や着色尿、脱毛、粗毛などがみられ、体重増加の有意な抑制、摂餌量の減少を認め、10 mg/kg/day 群で妊娠子宮の重量は有意に低く、胃腸障害の発生率増加がみられ、妊娠 17 日目に 2 匹が死亡した。妊娠率や黄体数、着床数や着床部位に有意な差はなかった。後期胚損失率、全胚吸収、死亡胎仔数などに用量に依存した増加傾向がみられたが、いずれも有意差はなかった。5 mg/kg/day 以上の群で胎仔の体重は有意に低く、

10 mg/kg/day 群で外表系及び内臓系奇形（口蓋裂や皮下浮腫、停留睾丸）、骨化遅延（頭蓋骨、胸郭、胸帯、脊椎など）の発生率に有意な増加を認め、肋骨及び胸骨分節の変異もみられた。なお、これらの奇形や変異は主に、雄又は雌の仔の平均体重が有意に低かった母ラットから産まれた仔にみられた[39]。この結果から、母ラット及び胎仔で NOAEL は 1 mg/kg/day であった。

ウ）Sprague-Dawley ラット雌に 0、1、2、3、5、10 mg/kg/day の K 塩を妊娠 2 日目から 20 日目まで、CD-1 マウス雌に 0、1、5、10、15、20 mg/kg/day の K 塩を妊娠 1 日目から 17 日目まで強制経口投与した結果、ラットでは 2 mg/kg/day 以上の群で用量に依存した体重増加の有意な抑制、10 mg/kg/day 群で肝臓相対重量の有意な増加、血清中のコレステロール、トリグリセリドの有意な減少を認めた。また、1 mg/kg/day 以上の群で血清中のサイロキシン（T_4）、トリヨードサイロニン（T_3）の有意な減少がみられたが、甲状腺刺激ホルモン（TSH）に差はなかった。生存胎仔数や後期胚損失率に影響はなかったが、10 mg/kg/day 群の胎仔の体重は有意に低く、主に 10 mg/kg/day 群で口蓋裂、胸骨分節の欠損、全身水腫、右心房の拡大、心室中隔欠損の発生率に有意な増加がみられた。

マウスでは体重増加の有意な抑制は妊娠後期の 20 mg/kg/day 群に限られたが、肝臓の絶対及び相対重量は 5 mg/kg/day 以上の群で有意に増加し、15 mg/kg/day 以上の群では対照群の約 2 倍もあった。また、5 mg/kg/day 以上の群で血清中のトリグリセリドの有意な減少を認めたが、コレステロールに有意な差はなかった。20 mg/kg/day 群で後期胚損失率の有意な増加がみられ、胎仔の体重は 15 mg/kg/day 以上の群でわずかだが有意に低く、胎仔の肝臓の絶対及び相対重量は 20 mg/kg/day 群で有意に高く、10 mg/kg/day 以上の群で右心房の拡大、15 mg/kg/day 以上の群で口蓋裂、胸骨分節の欠損、心室中隔欠損の発生率に有意な増加がみられた[40, 41]。

この結果から、母ラットで LOAEL は 1 mg/kg/day、胎仔で NOAEL は 5 mg/kg/day、母マウスで NOAEL は 1 mg/kg/day、胎仔で NOAEL は 5 mg/kg/day であった。なお、著者らはこれらの結果にベンチマークドーズ法を適用し、5%の発生率に相当する用量の 95%信頼限界の下限値（$BMDL_5$）として、ラット、マウスの体重増加の抑制でそれぞれ 0.150、3.14 mg/kg/day、T_4 濃度で 0.046、0.352 mg/kg/day、胸骨分節の欠損で 0.122、0.016 mg/kg/day、口蓋裂で 3.33、3.53 mg/kg/day と算出している。

エ）Sprague-Dawley ラット雌に 0、1、2、3、5、10 mg/kg/day の K 塩を妊娠 2 日目から 21 日目まで、CD-1 マウス雌に 0、1、5、10、15、20 mg/kg/day の K 塩を妊娠 1 日目から 18 日目まで強制経口投与し、自然分娩させて新生仔を観察した結果、全群で死産はなく、当初は活動的であったが、ラットの 10 mg/kg/day 群及びマウスの 20 mg/kg/day 群では 30～60 分以内に蒼白、不活発となって瀕死となり、間もなく全数が死亡した。ラットの 5 mg/kg/day 群及びマウスの 15 mg/kg/day 群でも新生仔は瀕死となり、8～12 時間は生存したものの、24 時間以内に 95%以上が死亡し、ラットの 3 mg/kg/day 群及びマウスの 10 mg/kg/day 群でも 24 時間以内に約 50%の新生仔が死亡した。生後 1 週間以降の死亡率に有意な差はなかったが、離乳時の生存率はラットで 2 mg/kg/day 以上の群、マウスでは 10 mg/kg/day 以上の群で有意に低かった。5 mg/kg/day 群のラット新生仔をすぐに対照群の母ラットで哺育させても、仔の生存率に改善はなく、対照群の新生仔を 5 mg/kg/day 群の母ラットに哺育させても 3 日間の仔の生存率に変化はなかった。マウスでは仔の LD_{50} は 10 mg/kg/day と推定され

たが、1、5 mg/kg/day 群の生存率には対照群と差がなかった。新生仔死亡の原因は不明であったが、妊娠後期に発達する器官系が本物質に対して脆弱なためではないかとした仮説が考えられている。

ラットの生存仔では 2 mg/kg/day 以上の群で授乳期に体重増加の抑制がみられ、5 mg/kg/day 群では 22 週頃まで持続した。2 mg/kg/day 以上の群の仔で開眼にわずかだが有意な遅延がみられたが、腟開口や包皮分離、発情周期に影響はなかった。血清中の T_4 濃度の有意な抑制は 1 mg/kg/day 以上の群でみられ、総 T_4 濃度は離乳時までに回復したが、遊離 T_4 濃度の抑制は実験終了時（生後 35 日）まで持続した。T_3 や TSH に影響はなく、前頭葉前部のコリンアセチルトランスフェラーゼ活性はわずかだが有意に低下したが、海馬の酵素活性に変化はなかった。このほか、3 mg/kg/day 群の仔で迷路学習試験の成績に影響はなかった。

マウスの生存仔では 10 mg/kg/day 群で体重増加の抑制傾向がみられ、5 mg/kg/day 以上の群で肝臓の絶対及び相対重量の有意な増加、1 mg/kg/day 以上の群で有意ではあるが 0.3 日とごく軽微な開眼の遅延を認めた [42)]。

これらの結果から、ラット及びマウスの仔で LOAEL は 1 mg/kg/day であった。

オ）ニュージーランド白ウサギ雌 22 匹を 1 群とし、0、0.1、1、2.5、3.75 mg/kg/day を妊娠 7 日目から 20 日目まで強制経口投与した結果、2.5 mg/kg/day 群の 1 匹、3.75 mg/kg/day 群の 10 匹が流産し、1 mg/kg/day 以上の群で体重増加の有意な抑制が投与期間中にみられた。胎仔では 2.5 mg/kg/day 以上の群で体重が有意に低く、胸骨分節や舌骨、中手骨、恥骨で若干の骨化遅延がみられた以外には影響はなかった [43, 44)]。この結果から、母ウサギで NOAEL は 0.1 mg/kg/day、胎仔で NOAEL は 1 mg/kg/day であった。

カ）Sprague-Dawley ラット雌雄各 35 匹を 1 群とし、0、0.1、0.4、1.6、3.2 mg/kg/day の K 塩を交尾前 42 日（F_1 は 68 日）から交尾期間を通して強制経口投与し、雌には妊娠、授乳期間にも投与した二世代試験では、1.6 mg/kg/day 以上の群で新生仔の生存率が著しく低下したため、F_1 世代は 0～0.4 mg/kg/day 群に限って実施した。F_0 世代では、0.4 mg/kg/day 以上の群の雄で体重増加の有意な抑制を認め、雌では交尾前の 1.6 mg/kg/day 以上の群、妊娠中の 3.2 mg/kg/day 群で体重増加の有意な抑制を認めたが、授乳中の雌には有意差はなかった。発情周期や受胎率などのパラメーターに変化はなく、妊娠 10 日目に実施した雌の帝王切開でも黄体数や着床数、生存胎仔数に有意な差はなかった。しかし、自然分娩させた 3.2 mg/kg/day 群で妊娠期間の短縮、着床痕数の減少、死産や生後 4 日までに仔が全数死亡した母ラット数の増加に有意差を認め、新生仔（F_1）の 45.5%が生まれた日に死亡し、残りも翌日までに死亡した。1.6 mg/kg/day 群でも F_1 の 10.6%が産まれた日に死亡し、生後 4 日までに 33.9%が死亡した。新生仔の死因は不明であったが、剖検した仔の約 75%で胃にミルクがなかった。出生時体重は 1.6 mg/kg/day 以上の群で有意に低く、1.6 mg/kg/day 群の生存仔では授乳期の体重増加も有意に低く、耳介の展開、開眼、平面立ち直り反応及び空中立ち直り反応の出現時期に有意な遅延がみられ、0.4 mg/kg/day 群の仔でも開眼時期の遅延に有意差があった。F_1 では最高用量の 0.4 mg/kg/day 群でも体重や性成熟、受動的回避学習、迷路学習への影響はなく、妊娠期間や着床数、出生仔数などの繁殖成績、出生仔の生存率にも影響はなかったが、0.4 mg/kg/day 群の仔（F_2）で生後 4～14 日目の体重増加に有意な抑制がみられた [3, 45)]。著者らは F_1 の 0.4 mg/kg/day 群で開眼遅延は 0.6 日と軽微であったこ

とから悪影響の所見とは考えられないとしていたが、用量依存的に認められた影響であるため、無視できないと判断した。この結果から、NOAEL は生殖機能については F_0 で 3.2 mg/kg/day 以上、F_1 では 0.4 mg/kg/day 以上、繁殖成績については F_0 で 1.6 mg/kg/day、F_1 で 0.4 mg/kg/day であり、親世代への全体的影響は F_0 で 0.1 mg/kg/day、F_1 で 0.4 mg/kg/day 以上、仔への影響は F_1、F_2 で 0.1 mg/kg/day であった。

キ）Sprague-Dawley ラット雌 25 匹を 1 群とし、0、1.6 mg/kg/day の K 塩を 42 日間強制経口投与した後に無処置の雄と交尾させ、さらに妊娠期間にも投与して自然分娩させ、A）対照群の母ラットとばく露（1.6 mg/kg/day）群の新生仔、B）対照群の母ラットとその新生仔、C）ばく露群の母ラットとその新生仔、D）ばく露群の母ラットと対照群の新生仔の 4 群に分けて生後 21 日目までばく露群の母ラットに投与を継続した。その結果、生後 2～4 日目の仔の死亡率は C 群で約 19%、A 群で約 9%、B 群で 1.6%、D 群で 1.1%であり、生後 4～21 日目の体重は B 群に比べて A、C、D 群で低く、中でも C 群の体重が最も低かった。このため、新生仔の生存率低下は主に子宮内でのばく露に起因した影響であることが示唆された。なお、ばく露群の母ラットでは交尾前～妊娠期間に体重増加の抑制、交尾前～授乳期間に摂餌量の減少、妊娠期間の短縮、着床数や産仔数の減少がみられた[4, 45)]。

ク）Sprague-Dawley ラット雌 10～15 匹を 1 群とし、K 塩 0、25 mg/kg/day の 4 日間の強制経口投与を妊娠 2～5 日目、6～9 日目、10～13 日目、14～17 日目、17～20 日目までの各群について実施し、自然分娩させて生後 10 日目まで観察した。その結果、25 mg/kg/day 群ではいずれも投与期間に母ラットの体重増加に有意な抑制を認め、妊娠 2～5、6～9、10～13 日目の投与群では妊娠 6、10、17 日目の体重も有意に低かった。出生仔数には影響はなかったが、妊娠 2～5、6～9、10～13 日目の投与群で出生時体重は有意に低かった。対照群で新生仔の生存率は 100%に近かったが、25 mg/kg/day 群では生存率の低下がみられ、特に妊娠の後期に投与した群で生存率の低下は著しく、妊娠 2～5 日目の投与群では生後 10 日目の生存率は約 60%であったが、妊娠 17～20 日目の投与群では新生仔の 60%以上が産まれた日に死亡し、翌日にはほぼ 100%となった。また、妊娠 19～20 日目の 2 日間に 0、25、50 mg/kg/day を強制経口投与した結果、25 mg/kg/day 以上の群の母ラットで体重増加の有意な抑制、産仔数の有意な減少を認め、25 mg/kg/day 以上の群で出生時体重は有意に低かった。また、新生仔の生存率は生後 0 日目の各群で 100、94、29%、生後 1 日目で 99、82、3.5%、生後 5 日目で 98、66、3%であった。本物質の新生仔死亡に対する感受性は妊娠後期（妊娠 17 日目以降）が最も高く、新生仔は呼吸困難で死亡することから、肺の組織や肺胞表面活性物質などの成熟阻害が関与していると思われた[46)]。しかし、その後の実験で肺胞表面活性物質の組成と量は正常であり[45, 47)]、さらに脂質やグルコース利用、甲状腺ホルモンの減少による生存率の低下でもないことが示された[48)]。結局、妊娠中および授乳を通じて母ラットから仔へ移行する本物質の濃度とだけ、死亡率が強く相関することが確認されたが、そのメカニズムについては不明である。

ケ）Wistar ラット雄 9 匹を 1 群とし、0、0.5、1.5、4.5 mg/kg/day を 65 日間混餌投与した結果、0.5 mg/kg/day 以上の群で体重増加の有意な抑制と精巣絶対重量の有意な減少を認めたが、精巣の相対重量に有意な変化はなかった。1.5 mg/kg/day 以上の群で精子数、精巣に特異的な乳酸脱水素酵素アイソザイム（LDH-x）活性及びソルビトールデヒドロゲナーゼ（SDH）活性の有意な低下と精子奇形の有意な増加、4.5 mg/kg/day 群で精巣のマロニルジアルデヒ

ド（MDA）産生の有意な増加と精子運動性の有意な低下を認めた[49]。この結果から、LOAEL は 0.5 mg/kg/day であった。

④ ヒトへの影響

ア）フッ化ペルフルオロオクチルスルホニル（Perfluorooctylsulfonyl fluoride；POSF）をベースとしたフッ素化合物製造工場の労働者の血液中で本物質が検出されるが、これは程度は不明であるものの、POSF やその誘導体が本物質に分解や代謝されたためと考えられている。1961 年から製造を開始したアメリカ（アラバマ州）の POSF 製造工場とその風上に立地する POSF の生産を行っていない同社のフィルム工場に 1 年以上勤務した労働者 2,083 人（退職者含む）を対象とした死亡率調査では、労働者の作業履歴と血清中の本物質濃度から、982 人（女性 156 人、勤務年数中央値 16.7 年）が高ばく露、289 人（85 人、10.4 年）が低ばく露、812 人（112 人、9.9 年）が非ばく露に分類される作業に従事しており、1998 年末の時点で死亡はそれぞれ 65 人、27 人、53 人であった。また、高ばく露の作業に 1 年以上従事した労働者は 782 人で、死亡は 53 人、高ばく露又は低ばく露の作業に合計で 1 年以上従事した労働者は 1,065 人で、死亡は 29 人であった。これらの労働者について同州の死亡率をもとに年令、性、暦時間で調整して標準化死亡比（SMR）を求めた結果、いずれの群においても全死亡はアラバマ州一般の死亡よりも有意に低くなっており、がん以外の死因では有意な差は認められなかった[50]。

イ）上記アラバマ州の両工場のコホート（2,083 人）では、2002 年末までに 188 人（女性 11 人）がさらに死亡しており、残りの 1,895 人については健康状態や妊娠・出産などに関するアンケート調査を実施したところ、1,400 人（女性 263 人）から回答があり、各種疾患や妊娠・出産の調査項目で調整後のオッズ比が有意な増加を示すものはなかった[51]。

ウ）上記の両工場の労働者の中から、1993～1998 年の間に 1 年以上勤務した労働者各 652 人（女性 122 人）、659 人（女性 101 人）を対象にして、医療機関での一連の受診記録をもとに疾病の発生状況を把握し、疾病の観察値と同社の全米労働者をもとに得られた期待値から、フィルム工場労働者に対する POSF 工場労働者の相対リスク（RR）を算出した。その結果、RR の有意な増加を示した疾患は急性胆嚢炎 8.6（95%CI: 1.1～>100）、膀胱炎 1.5（95%CI: 1.0～2.2）のみで、内分泌障害や心臓血管障害、生殖・発生障害などで RR の有意な増加を示したがん以外の疾患はなかった。また、この中から両工場で 10 年以上勤務した労働者各 211 人（女性 15 人）、345 人（女性 37 人）について同様の検討を行ったところ、胆管障害 2.6（95%CI: 1.2～5.5）、急性胆嚢炎 25（95%CI: 2.1～>100）、急性膵臓炎 5.5（1.0～56）、膀胱炎 2.4（95%CI: 1.2～4.8）、尿路感染症 2.1（95%CI: 1.2～3.5）で RR の有意な増加がみられただけであった[52]。

エ）アメリカ（アラバマ州）及びベルギー（アントワープ）の POSF 工場で実施した 2000 年の調査では、血清中の本物質濃度はアメリカの工場の労働者（263 人、うち女性 48 人）で平均 1.32 ppm（0.06～10.06 ppm）、ベルギーの工場の労働者（255 人、うち女性 49 人）で 0.80 ppm（0.04～6.24 ppm）であった。これら労働者を対象とした血液、臨床化学成分、甲状腺機能、尿の各検査で異常はみられなかった[53, 54]。血清中の濃度測定は 1994/1995 年、1997 年にも実施しており、これらのどちらか、あるいは両方と 2000 年の調査で共通する

労働者は 174 人であった。このため、174 人について血清中の本物質と脂質、肝酵素などについて長期的に解析した結果、本物質との間に有意な関連を示す成分はなかった[54, 55]。

オ）ボルチモアの病院で 2004 年 11 月から 2005 年 3 月に生まれた正常な単胎児のうち、臍帯血の得られた 293 人の調査では、本物質は 99%以上の臍帯血清から検出され、中央値は 5 ng/mL（検出限界値未満 (0.2 ng/mL)～34.8 ng/mL）であり、本物質と PFOA が環境中で広く検出されていることを示すように、臍帯血清中の本物質と PFOA の間には高い関連があった。臍帯血清中の本物質濃度と在胎週齢で調整した出生時の体重、頭囲長、ポンデラル指数（肥満度の一つで、体重の立方根を 100 倍して身長(cm)で除した値）の間には有意な負の関連があり、在胎週齢、身長では有意な関連はみられなかった。一般に頭囲長は帝王切開＞普通分娩の関係にあることから、分娩方法から 2 群に分けて検討したところ、有意な負の関連は普通分娩（全体の 77.8%）による頭囲長に限られた[56]。

カ）デンマークの国民出生コホート（1996～2002 年）から無作為に抽出した 1,387 人の妊婦とその正常な単胎児の調査では、妊娠 4～14 週の母体血漿中の本物質濃度は 35.3 ng/mL（6.4～106.7 ng/mL）であったが、母体血漿中の本物質濃度と出生時体重、在胎週齢の間には有意な関係はなかった[57]。

キ）国内で 15 人の妊婦を対象に実施された調査では、本物質の血清中濃度（4.9～17.6 ng/mL）と臍帯血清中濃度（1.6～5.3 ng/mL）には高い関連がみられたが、血清中濃度と妊婦の年令や肥満度、臍帯血清中濃度と新生児の性、出生時体重、甲状腺ホルモン指数（TSH、遊離 T_4）との間にはいずれも関連はみられなかった[58]。

（3）発がん性

① 主要な機関による発がんの可能性の分類

国際的に主要な機関での評価に基づく本物質の発がんの可能性の分類については、表 3.2 に示すとおりである。

表 3.2　主要な機関による発がんの可能性の分類

機 関（年）		分　　類
WHO	IARC	－
EU	EU	－
USA	EPA	－
	ACGIH	－
	NTP	－
日本	日本産業衛生学会	－
ドイツ	DFG	－

② 発がん性の知見

○遺伝子傷害性に関する知見

in vitro 試験系では、本物質の K 塩は代謝活性化系（S9）添加の有無にかかわらずネズミチフス菌[59, 60]、酵母[59]、大腸菌[60]で遺伝子突然変異、ヒト全血培養リンパ球[61]で染色

体異常を誘発しなかった。また、ラット肝初代培養細胞[62]で不定期DNA合成を誘発しなかった。

本物質のジエタノールアンモニウム塩はS9添加の有無にかかわらずネズミチフス菌、酵母で遺伝子突然変異を誘発しなかった[63]。

*in vivo*試験系では、K塩は経口投与したマウスの骨髄で小核を誘発しなかった[64]。

なお、本物質はラットの肝臓上皮細胞（WB-F344）を用いた*in vitro*試験[65]、K塩はラットの肝臓上皮細胞（WB-F344）、イルカの腎臓上皮細胞（CDK）を用いた*in vitro*試験、ラットに経口投与した*in vivo*試験で細胞間コミュニケーション阻害を誘発した[66]。

○実験動物に関する発がん性の知見

Sprague-Dawleyラット雌雄各60～70匹を1群とし、K塩を0、0.00005、0.0002、0.0005、0.002％の濃度で104週間混餌投与、雌雄各40匹を0.002％の濃度で52週間混餌投与した後にさらに52週間飼育（回復群）した結果、雄の0.0005％以上の群で実験終了時の生存率が有意に高かったことから、雄では生存率の有意な増加傾向がみられ、雌では0.0002％群の生存率は有意に低かったが、体重への影響は雌雄の全群でみられなかった。104週間投与では、肝細胞腺腫が雄の各群で0/60、3/50、3/50、1/50、7/60匹に、雌で0/60、1/50、1/49、1/50、5/60匹にみられ、雌雄ともに有意な増加傾向にあって、0.002％群の発生率は有意に高かった。雌では0.002％群の1/60匹で肝細胞癌もみられ、これを合わせた肝腫瘍の発生率も有意に高かった。さらに雌では0.0005％群で甲状腺の濾胞腺腫が2/50匹に、濾胞癌が1/50匹にみられ、ともに有意な発生率の増加ではなかったが、濾胞腺腫と濾胞癌を合わせた発生率は有意に高かった。この他にも雌では23/60、30/50、22/48、26/50、15/60匹に乳腺線維腫又は乳腺腺腫がみられ、0.00005％群の発生率は有意に高く、0.002％群の発生率は有意に低かったことから、有意な減少傾向にあった。乳腺癌は11/60、12/50、15/48、11/50、14/60匹にみられ、いずれの群にも有意差はなかったが、これらを合わせた乳腺腫瘍は29/60、36/50、31/48、29/50、24/60匹にみられ、0.00005％及び0.0002％群で有意に高かった。一方、0.002％濃度で52週間混餌投与した回復群では肝臓や乳腺の腫瘍に有意な発生増加はなかったが、雄の甲状腺で9/39匹に濾胞腺腫、1/39匹に濾胞癌の発生があり、濾胞腺腫の発生率は有意に高く、104週間投与の0.002％群（雄）と比較してもその発生率は有意に高かった。濾胞腺腫と濾胞癌を合わせた発生率には有意差はなかったが、104週間投与との比較ではその発生率は有意に高かった[34, 35]。

このほか、本物質の誘導体*N*-EtFOSEを0、0.0001、0.0003、0.003、0.01、0.03％の濃度で雌雄のラットに104週間混餌投与した実験では、7週目までに0.03%群の全数が死亡あるいは瀕死となって屠殺した以外には各群で生存率に有意差はなかった。0.01％群の雄で甲状腺濾胞腺腫、雌で肝細胞腺腫、乳腺の線維腺腫、線維腺腫と腺腫を合わせた乳腺腫瘍の発生率に有意な増加がみられた。また、0.02％濃度で52週間混餌投与し、その後さらに52週間飼育した回復群の雌雄では、有意な発生率の増加を示した腫瘍はなかった[67, 68]。

○ヒトに関する発がん性の知見

1961年から製造を開始したアラバマ州のPOSF製造工場とその風上に立地する同社のフ

ィルム工場に1年以上勤務した労働者2,083人（退職者含む）を対象とした死亡率調査では、労働者の作業履歴と本物質の血清中濃度から、982 人が高ばく露、289 人が低ばく露、812 人が非ばく露に分類される作業に従事しており、1998 年末の時点でそれぞれ 18 人、6 人、15 人ががんにより死亡していた。また、高ばく露の作業に 1 年以上従事した労働者は 782 人で、14 人ががんにより死亡していた。これらの労働者について同州の死亡率をもとに年令、性、暦時間で調整して求めた全がんの SMR に有意な増加はなかったが、高ばく露群で膀胱がんの SMR は 12.77（95%CI: 2.63～37.35）と有意に高く、高ばく露の作業に 1 年以上従事した労働者で SMR は 16.12（95%CI: 3.32～47.14）とさらに増加した。膀胱がんの 3 例はすべて高ばく露群の男性労働者で、いずれも 5 年以上の従事者であり、この条件で膀胱がんの SMR を求めると、25.5（期待値 0.12 人）となった。しかし、彼らはいずれも本物質の生産部門における職歴は長くないため、本物質が原因とは断定できず、単なる偶然の結果の可能性は除外できないと考えられた[50]。

上記アラバマ州の両工場のコホート（2,083 人）では、2002 年末までに 188 人（女性 11 人）がさらに死亡しており、残りの 1,895 人については健康状態や妊娠・出産などに関するアンケート調査を実施したところ、1,400 人（女性 263 人）から回答があった。その結果、結腸がん 22 人、悪性黒色腫 39 人、前立腺がん 29 人であったが、確定診断ではそれぞれ 12、8、22 人であり、特に悪性黒色腫については 5 人が基底細胞癌、6 人が扁平上皮癌、1 人が不明で、2 人は癌でなかった。この他にも乳がんの 4 人があったが、1 人は低ばく露群で 8 年間、2 人は高ばく露群で 1 年未満の労働者であったため、検討対象から除外した。このため、結腸がん、前立腺がんについては回答の人数、悪性黒色腫については確定診断の人数をもとに年令等で調整したオッズ比を求めたところ、いずれも有意な増加はみられなかった[51]。膀胱がんについては 50 才以上の 11 人（男性 9 人、女性 2 人）で、全米の人口をもとに算出した標準化罹患比（SIR）に有意な増加はなかった。また、高ばく露に 1 年未満、1～5 年未満、5～10 年未満、10 年以上従事した場合の重み付け累積ばく露で整理し、1 年未満を対照にして相対リスクを求めたところ、それぞれ 0.83（95%CI: 0.15～4.65）、1.92（95%CI: 0.30～12.06）、1.52（95%CI: 0.21～10.99）であった。なお、11 人中 2 人は本物質にばく露される場所での作業歴がなく、アンケートの回答によって膀胱がんを把握した 6 人中 5 人が喫煙者であり、2 人だけが高ばく露の作業に 1 年以上従事していた。しかし、調査対象者の数が十分ではないことや症例の確認の不完全性などのため、はっきりとした結論を出すことはできないと考えられた[69]。

上記の両工場の労働者の中から、1993～1998 年の間に 1 年以上勤務した労働者各 652 人（女性 122 人）、659 人（女性 101 人）を対象にして、医療機関での一連の受診記録をもとに疾病の発生状況を把握し、疾病の観察値と同社の全米労働者をもとに得られた期待値から、フィルム工場労働者に対する POSF 工場労働者の相対リスク（RR）を算出した。その結果、がん及び良性腫瘍としては良性の結腸ポリープ及び皮膚腫瘍が件数のほとんどを占めていたが、RR の有意な増加は皮膚の悪性黒色腫 12（95%CI: 1.0～>100）に限られた。また、この中から両工場で 10 年以上勤務した労働者各 211 人（女性 15 人）、345 人（女性 37 人）について同様の検討を行ったところ、RR の有意な増加は良性の結腸ポリープ 2.4（95%CI: 1.3～4.5）にみられただけであった[52]。

一般に、化学物質による膀胱がんでは、遺伝子傷害性あるいは尿中に沈殿して上皮を傷つけるメカニズムが推定されているが、本物質には遺伝子傷害性がないと考えられること、労働者の血清中濃度レベルでは尿中でも溶解（溶解度 305 μg/mL）していること、ラットやサルの実験で尿路系の腫瘍や炎症がみられなかったことから、膀胱がんと本物質の関連性については疑問視されている[50, 69]。

（4）健康リスクの評価

①評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性及び生殖・発生毒性等に関する知見が得られているが、発がん性については十分な知見が得られず、ヒトに対する発がん性の有無については判断できない。このため、閾値の存在を前提とする有害性について、非発がん影響に関する知見に基づき無毒性量等を設定することとする。

経口ばく露については、中・長期毒性エ）のラットの試験から得られた K 塩の NOAEL 0.00005％（0.015～0.057 mg/kg/day、雄の肝細胞肥大）から用量範囲の平均をとって 0.036 mg/kg/day とし、本物質に換算した 0.03 mg/kg/day が信頼性のある最も低用量の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。

吸入ばく露については、無毒性量等の設定はできなかった。

②健康リスクの初期評価結果

表 3.3　経口ばく露による健康リスク（MOE の算定）

ばく露経路・媒体		平均ばく露量	予測最大ばく露量	無毒性量等		MOE
経口	飲料水・食物	0.00056 μg/kg/day 程度	0.0067 μg/kg/day 程度	0.03 mg/kg/day	ラット	450
	地下水・食物	(0.002 μg/kg/day)	(0.01 μg/kg/day)			(300)

注：（　）内の数値は、参考として算出したものを示す。

経口ばく露については、飲料水・食物を摂取すると仮定した場合、平均ばく露量は 0.00056 μg/kg/day 程度、予測最大ばく露量は 0.0067 μg/kg/day 程度であった。無毒性量等 0.03 mg/kg/day と予測最大ばく露量から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して求めた MOE（Margin of Exposure）は 450 となる。また、参考として地下水・食物を摂取した場合を算出すると、予測最大ばく露量は 0.01 μg/kg/day で、MOE は 300 となる。

表 3.4　吸入ばく露による健康リスク（MOE の算定）

ばく露経路・媒体		平均ばく露濃度	予測最大ばく露濃度	無毒性量等		MOE
吸入	環境大気	0.0000018 μg/m^3 程度	0.00003 μg/m^3 程度	－	－	－
	室内空気	－	－			－

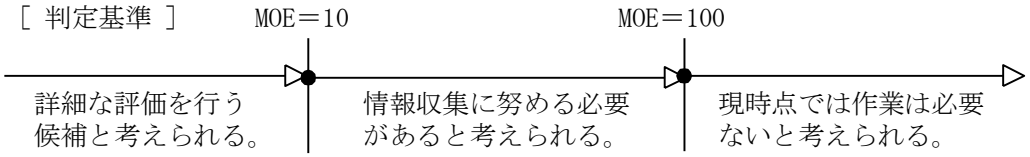
吸入ばく露については、無毒性量等が設定できず、健康リスクの判定はできなかった。

なお、参考として、吸収率 100％と仮定して経口ばく露の無毒性量等を吸入ばく露の無毒性

量等に換算すると 0.1 mg/m^3 となるが、これと予測最大ばく露濃度から算出した MOE は一般環境大気で 330,000 となる。

本物質の代謝・動態には大きな種差や性差がみられ、特にヒトの血清中の半減期（5.4 年）は実験動物に比べてはるかに長い。このため、本物質についてはばく露の量や濃度ではなく、体内負荷量に着目した評価の方がより適切であると考えられ、体内負荷量による MOE を試算したところ、その値は上記 MOE と大きく異なったが、作用メカニズムに関する知見などが十分に得られていないことから、リスクの判定は難しいと考えられた。

従って、本物質の健康リスクについては情報収集に努める必要があると考えられる。



4. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価をペルフルオロオクタンスルホン酸当たりの毒性値で行った。

(1) 水生生物に対する毒性値の概要

本物質の水生生物に対する毒性値に関する知見を収集し、その信頼性を確認したものを生物群（藻類、甲殻類、魚類及びその他）ごとに整理すると表 4.1 のとおりとなった。表中の報告値は原著に記載されている値であり、塩濃度の場合にはペルフルオロオクタンスルホン酸当たりに換算し、毒性値に示した。

表 4.1　水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [μg/L][*1]	報告値 [μg/L][*2]	生物名	生物分類	エンドポイント／影響内容	ばく露期間 [日]	試験の信頼性／Reliability[*3]	採用の可能性[*4]	文献 No.[*5]	被験物質
藻類		○	2,970[*6]	3,200	*Skeletonema costatum*	珪藻類	NOEC GRO(RATE, AUG, 細胞数)	4	1	C[*7]	5)-39 (海水)	カリウム塩
	○		＞2,970[*6]	＞3,200	*Skeletonema costatum*	珪藻類	EC_{50} GRO(RATE, AUG, 細胞数)	4	1	C[*8]	5)-39 (海水)	カリウム塩
		○	**5,300**	5,300	*Pseudokirchneriella subcapitata*	緑藻類	NOEC GRO(細胞数)	4	B	B[*7]	4)-2007068	カリウム塩
		○	8,200	8,200	*Chlorella vulgaris*	緑藻類	NOEC GRO(細胞数)	4	B	B	4)-2007068	カリウム塩
			9,270	10,000	*Pseudokirchneriella subcapitata*	緑藻類	EC_{10} GRO(細胞数)	4	2	-	5)-13	カリウム塩[*11]
		○	40,800	44,000	*Pseudokirchneriella subcapitata*	緑藻類	NOEC GRO(RATE, 細胞数, AUG)	4	1	-	5)-2	カリウム塩
	○		**48,200**	48,200	*Pseudokirchneriella subcapitata*	緑藻類	EC_{50} GRO (細胞数)	4	B	B[*8]	4)-2007068	カリウム塩
		○	64,900	70,000	*Pseudokirchneriella subcapitata*	緑藻類	NOEC GRO(RATE, 細胞数, AUG)	3	1	-	5)-2	カリウム塩
	○		64,900	70,000	*Pseudokirchneriella subcapitata*	緑藻類	EC_{50} GRO(細胞数)	3	1	-	5)-2	カリウム塩
	○		65,900	71,000	*Pseudokirchneriella subcapitata*	緑藻類	EC_{50} GRO(AUG, 細胞数)	4	1	-	5)-2	カリウム塩
	○		68,600	74,000	*Pseudokirchneriella subcapitata*	緑藻類	EC_{50} GRO (AUG)	3	1	-	5)-2	カリウム塩
	○		76,100	82,000	*Pseudokirchneriella subcapitata*	緑藻類	EC_{50} GRO(細胞数)	4	1	-	5)-13	カリウム塩[*11]
	○		81,600	81,600	*Chlorella vulgaris*	緑藻類	EC_{50} GRO (細胞数)	4	B	B	4)-2007068	カリウム塩
		○	87,000	93,800	*Anabaena flos-aquae*	藍藻類	NOEC GRO(RATE)	4	1	-	5)-36	カリウム塩
	○		111,000	120,000	*Pseudokirchneriella subcapitata*	緑藻類	EC_{50} GRO (RATE)	3	1	-	5)-2	カリウム塩

生物群	急性	慢性	毒性値 [μg/L][*1]	報告値 [μg/L][*2]	生物名	生物分類	エンドポイント／影響内容	ばく露期間 [日]	試験の信頼性／Reliability[*3]	採用の可能性[*4]	文献 No.[*5]	被験物質
	○		117,000	126,000	*Pseudokirchneriella subcapitata*	緑藻類	EC_{50} GRO (RATE)	4	1	-	5)-2	カリウム塩
	○		163,000	176,000	*Anabaena flos-aquae*	藍藻類	EC_{50} GRO(RATE)	4	1	-	5)-36	カリウム塩
		○	191,000	206,000	*Navicula pelliculosa*	珪藻類	NOEC GRO(RATE)	4	1	-	5)-38	カリウム塩
	○		283,000	305,000	*Navicula pelliculosa*	珪藻類	EC_{50} GRO(RATE)	4	1	-	5)-38	カリウム塩
甲殻類		○	**232**	250	*Americamysis bahia*	アミ科	NOEC REP	35	1	B	5)-10 (海水)	カリウム塩
	○		2,400	11,300 (3,960)	*Daphnia magna*	オオミジンコ	EL_{50} IMM	2	2	C[*9]	5)-29	ジデシルジメチルアンモニウム塩
	○		**3,340**	3,600	*Americamysis bahia*	アミ科	LC_{50} MOR	4	1	B	5)-7 (海水)	カリウム塩
		○	6,490	7,000	*Daphnia magna*	オオミジンコ	NOEC REP	28	2	C	5)-15	カリウム塩[*11]
	○		8,250	8,900	*Artemia* sp.	アルテミア属	LC_{50} MOR	2	2	-	5)-32 (海水)	カリウム塩[*11]
		○	11,100	12,000	*Daphnia magna*	オオミジンコ	NOEC REP/ MOR/GRO	21	1	B	5)-9	カリウム塩
	○		25,000	27,000	*Daphnia magna*	オオミジンコ	EC_{50} IMM	2	2	C	5)-15	カリウム塩[*11]
		○	25,000	25,000	*Daphnia magna*	オオミジンコ	NOEC REP	21	B	B	4)-2007068	カリウム塩
	○		50,700	210,000 (51,500)	*Daphnia magna*	オオミジンコ	EC_{50} IMM	2	2	C	5)-17	リチウム塩
	○		53,800	58,000	*Daphnia magna*	オオミジンコ	EC_{50} IMM	2	2	C	5)-33	カリウム塩[*11]
	○		56,600	61,000	*Daphnia magna*	オオミジンコ	EC_{50} IMM	2	1	B	5)-3	カリウム塩
	○		67,200	67,200	*Daphnia magna*	オオミジンコ	EC_{50} IMM	2	B	B	4)-2007068	カリウム塩
	○		134,000	134,000	*Daphnia pulicaria*	ミジンコ属	EC_{50} IMM	2	B	B	4)-2007068	カリウム塩
魚類		○	86-870	86-870	*Lepomis macrochirus*	ブルーギル	NOEC MOR	62	1	C[*10]	5)-41	カリウム塩
		○	**278**	300	*Pimephales promelas*	ファットヘッドミノー（胚）	NOEC MOR	47	A	A	5)-8	カリウム塩
		○	927	1,000	*Pimephales promelas*	ファットヘッドミノー	NOEC	30	2	-	5)-14	カリウム塩（同位体ラベル）[*11]
	○		4,590	19,000 (4,660)	*Pimephales promelas*	ファットヘッドミノー	LC_{50} MOR	4 (止水式)	2	C[*12]	5)-16	リチウム塩
	○		6,400	31,000 (7,750)	*Lepomis macrochirus*	ブルーギル	LC_{50} MOR	4 (止水式)	2	C[*12]	5)-20	DEA 塩
	○		7,230	7,800	*Oncorhynchus mykiss*	ニジマス	LC_{50} MOR	4	2	C[*13]	5)-31	カリウム塩[*11]
	○		**8,810**	9,500	*Pimephales promelas*	ファットヘッドミノー	LC_{50} MOR	4	1	A	5)-1	カリウム塩
	○		12,700	13,700	*Oncorhynchus mykiss*	ニジマス	LC_{50} MOR	4	2	-	5)-30 (海水)	カリウム塩[*11]
	○		＞13,900[*6]	＞15,000	*Cyprinodon variegatus*	キプリノドン科	LC_{50} MOR	4	1	-	5)-43 (海水)	カリウム塩

生物群	急性	慢性	毒性値 [μg/L]*1	報告値 [μg/L]*2	生物名	生物分類	エンドポイント／影響内容	ばく露期間 [日]	試験の信頼性／Reliability*3	採用の可能性 *4	文献 No.*5	被験物質
	○		20,400	22,000	*Oncorhynchus mykiss*	ニジマス	LC_{50} MOR	4	1	-	5)-42	カリウム塩
	○		119,000	562,000 (197,000)	*Pimephales promelas*	ファットヘッドミノー	LL_{50}	4 (止水式)	2	-	5)-28	ジデシルジメチルアンモニウム塩
その他		○	**＜2.3**	<2.3	*Chironomus tentans*	ユスリカ属	NOEC EMRG	最長 63	A	A	4)-2007069	カリウム塩
		○	21.7	21.7	*Chironomus tentans*	ユスリカ属	NOEC GRO	20	A	B	4)-2007069	カリウム塩
	○		**87.2**	87.2	*Chironomus tentans*	ユスリカ属	EC_{50} GRO	10	A	B	4)-2007069	カリウム塩
		○	300	300	*Rana pipiens*	アカガエル科	NOEC	112	B	B	4)-2007070	カリウム塩
	○		＞2,780	＞3,000	*Crassostrea virginica*	バージニアガキ	EC_{50} GRO	4	1	-	5)-4 (海水)	カリウム塩
		○	6,600	6,600	*Lemna gibba*	イボウキクサ	NOEC GRO(Biomass)	7	B	A	4)-2007068	カリウム塩
	○		11,200	12,100	*Xenopus laevis*	アフリカツメガエル(胚)	EC_{50} MALF	4	2	-	5)-40	カリウム塩
	○		12,800	13,800	*Xenopus laevis*	アフリカツメガエル(胚)	LC_{50} MOR	4	2	-	5)-40	カリウム塩
	○		31,100	31,100	*Lemna gibba*	イボウキクサ	EC_{50} GRO(Biomass)	7	B	A	4)-2007068	カリウム塩
	○		54,700	59,000	*Unio complamatus*	イシガイ属	LC_{50} MOR	4	1	-	5)-5	カリウム塩
	○		100,000	108,000	*Lemna gibba*	イボウキクサ	IC_{50} GRO (葉状体数)	7	1	-	5)-37	カリウム塩

毒性値（太字）**:** PNEC 導出の際に参照した知見として本文で言及したもの

毒性値（太字下線）： PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性：本初期評価における信頼性ランク

A：試験は信頼できる、B：試験は条件付きで信頼できる、C：試験の信頼性は低い、D：信頼性の判定不可

E：信頼性は低くないと考えられるが、原著にあたって確認したものではない

採用の可能性：PNEC 導出への採用の可能性ランク

A：毒性値は採用できる、B：毒性値は条件付きで採用できる、C：毒性値は採用できない

エンドポイント

EC_{10} (10% Effective Concentration) : 10%影響濃度、EC_{50} (Median Effective Concentration) : 半数影響濃度、

EL_{50} (Median Effective Loading rate) : 半数影響負荷率、IC_{50} (Median Inhibition Concentration) : 半数阻害濃度、

LC_{50} (Median Lethal Concentration) : 半数致死濃度、LL_{50} (Median Lethal Loading rate) : 半数致死負荷率、

NOEC (No Observed Effect Concentration) : 無影響濃度

影響内容

EMRG (Adult Emergence) : 羽化、GRO (Growth) : 生長（植物）、成長（動物）、IMM (Immobilization) : 遊泳阻害、

MALF (Malformation) : 奇形、MOR (Mortality) : 死亡、REP (Reproduction) : 繁殖、再生産、

（ ）内：毒性値の算出方法

AUG（Area Under Growth Curve) ：生長曲線下の面積により求める方法（面積法）

RATE：生長速度より求める方法（速度法）

*1 ペルフルオロオクタンスルホン酸当たりの値

*2 カッコ内の数字は、純度補正値

*3 数値は PFOS 及びその塩類の有害性評価（OECD, 2002）Robust summary に記載されている Klimisch ranking を示す

*4 「－」は当分科会において採用の可能性を判断していない

*5 文献 No.の「5)-」のあとに続く数字は、PFOS 及びその塩類の有害性評価（OECD, 2002）Robust summary の Study reference number

*6 限度試験（毒性値を求めるのではなく、定められた濃度において毒性の有無を調べる試験）

*7 限度試験より得られた 2,970μg/L ではなく、確定値である 5,300μg/L を PNEC 導出の根拠とした

*8 限度試験より得られた 2,970μg/L 超ではなく、確定値である 48,200μg/L を PNEC 導出の根拠とした

*9 試験媒体は WAF（水適応性画分）。PFOS 及びその塩類の有害性評価（OECD, 2002）において評価に用いないとされた毒性値のため PNEC 導出の根拠として用いない

*10　設定濃度が 2 濃度区と少なく、幅のある毒性値のため PNEC 導出の根拠として用いない
*11　試薬純度不明
*12　試験は止水式で 4 日間実施され、かつ被験物質濃度の測定が行われていないため、PNEC 導出の根拠として用いない
*13　被験物質のストック溶液調製時に濁りがみられ、かつ被験物質濃度の測定が行われていないため、PNEC 導出の根拠として用いない

信頼性が認められた知見のうち、生物群ごとに急性毒性値及び慢性毒性値のそれぞれについて最も小さい毒性値を予測無影響濃度（PNEC）導出のために採用した。その知見の概要は以下のとおりである。

1）藻類

Boudreau ら [4)-2007068] は米国 ASTM の試験方法（Designation E 1218-97a、1999）及び Geis ら（2000）の試験方法に準拠し、緑藻類 *Pseudokirchneriella subcapitata* の生長阻害試験を実施した。試験は 2 回以上行われ、被験物質として PFOS カリウム塩（$C_8F_{17}SO_3K$）が用いられた。設定試験濃度は 0、28、56、113、225、450 mg/L（公比 2）及び 0、12.5、25、50、100、200、400 mg/L（公比 2）であった。毒性値の算出には設定濃度が用いられた。96 時間半数影響濃度（EC_{50}）は 48,200 µg/L、96 時間無影響濃度（NOEC）は 5,300 µg/L であった。

2）甲殻類

3M 社 [5)-7] は米国 EPA の試験法（OPPTS 850.1035）に準拠し、アミ科 *Americamysis bahia* の急性毒性試験を GLP 試験として実施した。試験は止水式で行われ、被験物質として PFOS カリウム塩（$C_8F_{17}SO_3K$）が用いられた。試験用水には塩分濃度を 20‰に調整したろ過天然海水が使用され、設定試験濃度区は 0、1.1、1.8、3.0、4.9、8.2 mg/L(公比 約 1.6)であり、被験物質の実測濃度の平均は 0.115 未満、0.57、1.1、1.9、3.0、5.4 mg/L であった。実測濃度（算術平均値）に基づく 96 時間半数致死濃度（LC_{50}）は 3,340 µg/L（ペルフルオロオクタンスルホン酸当たりに換算）であった。

また、3M 社 [5)-10] は米国 EPA の試験法（OPPTS 850.1350）に準拠し、アミ科 *Americamysis bahia* のライフサイクル毒性試験を GLP 試験として実施した。試験は流水式（換水率 約 11 回/24 時間）で行われ、被験物質として PFOS カリウム塩（$C_8F_{17}SO_3K$）が用いられた。試験用水には塩分濃度を 20‰に調整したろ過天然海水が使用され、設定試験濃度区は 0、0.086、0.17、0.34、0.69、1.4、2.7 mg/L(公比 約 2)であった。被験物質の実測濃度の平均は 0.0458 未満、0.057、0.12、0.25、0.55、1.3、2.6 mg/L であった。繁殖阻害に関する 35 日間無影響濃度（NOEC）は、実測濃度（算術平均値）に基づき 232 µg/L（ペルフルオロオクタンスルホン酸当たりに換算）であった。

なお、淡水産のオオミジンコ *Daphnia magna* に関する急性毒性値、慢性毒性値は、それぞれ遊泳阻害に関する 48 時間半数影響濃度（EC_{50}）56,600 µg/L（ペルフルオロオクタンスルホン酸当たりに換算）、繁殖阻害に関する 21 日間無影響濃度（NOEC）11,100 µg/L（ペルフルオロオクタンスルホン酸当たりに換算）という報告がある。

3）魚類

3M 社 [5)-1] は OECD テストガイドライン No.203（1992）、米国 EPA の試験法（OPPTS 850.1075）に準拠し、ファットヘッドミノー*Pimephales promelas* の急性毒性試験を GLP 試験として実施

した。試験は止水式で行われ、被験物質として PFOS カリウム塩（$C_8F_{17}SO_3K$）が用いられた。試験用水にはろ過地下水（硬度 131mg/L as $CaCO_3$）が使用された。設定試験濃度区は 0、3.6、5.9、9.9、16、27mg/L(公比 約 1.6)であり、被験物質の実測濃度の平均は 0.458 未満、3.3、5.6、9.5、17、28mg/L であった。実測濃度（算術平均値）に基づく 96 時間半数致死濃度（LC_{50}）は 8,810μg/L（ペルフルオロオクタンスルホン酸当たりに換算）であった。

また、3M 社[5)-8]は OECD テストガイドライン No.210（1992）、米国 EPA の試験法（OPPTS 850.1400、1996；540/9-86-138、1986）、及び米国 ASTM の試験法（E-1241-88、1988）に準拠し、ファットヘッドミノー*Pimephales promelas* の胚を用いて魚類初期生活段階毒性試験を GLP 試験として実施した。試験は流水式（換水率 6 回/24 時間）で行われ、被験物質として PFOS カリウム塩（$C_8F_{17}SO_3K$）が用いられた。試験用水にはろ過地下水（硬度 126mg/L as $CaCO_3$）が使用された。設定試験濃度は 0、0.14、0.29、0.57、1.1、2.3、4.6mg/L(公比 約 2)であり、被験物質の実測濃度の平均は 0.0458 未満、0.15、0.30、0.60、1.2、2.4、4.6mg/L であった。死亡に関する 47 日間無影響濃度（NOEC）は実測濃度（算術平均値）に基づき 278μg/L（ペルフルオロオクタンスルホン酸当たりに換算）であった。

4）その他

MacDonald ら[4)-2007069]は米国 EPA の試験方法（EPA-600-R99-064、2000）及び米国 ASTM の標準法（E-1706-00、2002）に準拠し、ユスリカ属 *Chironomus tentans* の 10 日齢幼虫を用いて急性毒性試験を実施した。試験は半止水式（48 時間毎換水）で行われ、被験物質として PFOS カリウム塩（$C_8F_{17}SO_3K$）が用いられた。試験用水には ASTM 硬水が用いられた。設定試験濃度は 0、1、5、10、20、40、80、150 μg/L であり、被験物質の実測濃度は試験終了時に 0.8、4.6、11.5、24.1、49.1、96.2、150.1 μg/L であった。成長阻害に関する 10 日間半数影響濃度（EC_{50}）は、実測濃度（試験終了時）に基づき 87.2 μg/L であった。

また、MacDonald ら[4)-2007069]は Benoit ら（1997）の試験方法、米国 EPA の試験方法（EPA-600-R99-064、2000）及び米国 ASTM の標準法（E-1706-00、2002）に準拠し、ユスリカ属 *Chironomus tentans* の 24 時間以内齢幼虫を用いて慢性毒性試験を実施した。試験は半止水式（48 時間毎換水）で行われ、被験物質として PFOS カリウム塩（$C_8F_{17}SO_3K$）が用いられた。試験用水には ASTM 硬水が用いられた。設定試験濃度は 0、1、5、10、50、100 μg/L であり、被験物質の実測濃度は試験終了時に 2.3、14.4、21.7、94.9、149.0 μg/L であった。試験は羽化後の成体から卵を採取しふ化率までを検討した。羽化阻害に関する最長 63 日間無影響濃度（NOEC）は、実測濃度（試験終了時）に基づき 2.3 μg/L 未満であった。

（2）予測無影響濃度（PNEC）の設定

急性毒性及び慢性毒性のそれぞれについて、上記本文で示した毒性値に情報量に応じたアセスメント係数を適用し予測無影響濃度（PNEC）を求めた。

急性毒性値

藻類	*Pseudokirchneriella subcapitata*	生長阻害；96 時間 EC_{50}	48,200 μg/L
甲殻類	*Americamysis bahia*	96 時間 LC_{50}	3,340 μg/L
魚類	*Pimephales promelas*	96 時間 LC_{50}	8,810 μg/L

その他	*Chironomus tentans*	成長阻害；10 日間 EC_{50}	87.2 μg/L

アセスメント係数：100［3 生物群（藻類、甲殻類、魚類）及びその他の生物について信頼できる知見が得られたため］

これらの毒性値のうちその他の生物を除いた最も小さい値（甲殻類の 3,340 μg/L）をアセスメント係数 100 で除することにより、急性毒性値に基づく PNEC 値 33 μg/L が得られた。なお、その他生物を採用した場合、急性毒性値に基づく PNEC の参考値は 0.87 μg/L となる。

慢性毒性値

藻類	*Pseudokirchneriella subcapitata*	生長阻害;96 時間 NOEC	5,300 μg/L
甲殻類	*Americamysis bahia*	繁殖阻害;35 日間 NOEC	232 μg/L
魚類	*Pimephales promelas*	死亡；47 日間 NOEC	278 μg/L
その他	*Chironomus tentans*	羽化阻害 ；最長 63 日間 NOEC	＜2.3 μg/L

アセスメント係数：10［3 生物群（藻類、甲殻類、魚類）及びその他の生物について信頼できる知見が得られたため］

これらの毒性値のうちその他の生物を除いた最も小さい値（甲殻類の 232 μg/L）をアセスメント係数 10 で除することにより、慢性毒性値に基づく PNEC 値 23 μg/L が得られた。なお、その他生物を採用した場合、慢性毒性値に基づく PNEC の参考値は 0.23μg/L 未満となる。

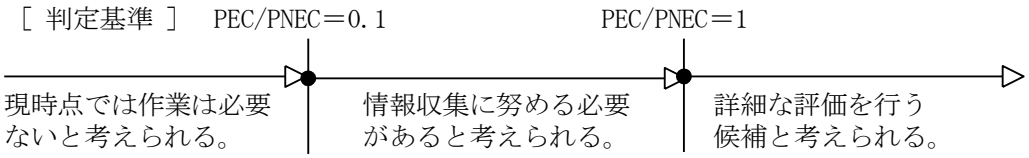
本物質の PNEC としては甲殻類の慢性毒性値から得られた 23 μg/L を採用する。なお、その他の生物を用いた場合の PNEC の参考値は、0.23 μg/L 未満となる。

(3) 生態リスクの初期評価結果

表 4.2 生態リスクの初期評価結果

水質	平均濃度	最大濃度（PEC）	PNEC	PEC/PNEC 比
公共用水域・淡水	0.0027 μg/L程度 (2005) [限られた地域で0.67 μg/L程度の報告がある (2006)]	11 μg/L程度 (2006)	23 (<0.23) μg/L	0.5 (>48)
公共用水域・海水	0.0019 μg/L程度 (2003)	0.028 μg/L程度 (2003)		0.001 (>0.1)

注：1）水質中濃度の（ ）内の数値は測定年度を示す
2）公共用水域･淡水は､河川河口域を含む
3）PNEC、PEC/PNEC 比の（ ）内の数値はその他の生物の毒性値を用いた場合



本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度でみると淡水域では 0.0027 μg/L 程度、海水

域では 0.0019 μg/L 程度であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度（PEC）は、淡水域で 11 μg/L 程度、海水域は 0.028 μg/L 程度であった。

予測環境中濃度（PEC）と予測無影響濃度（PNEC）の比は、淡水域では 0.5、海水域では 0.001 となるため、情報収集に努める必要があると考えられる。なお、公共用水域の淡水域で PEC 設定根拠とした調査では、全 9 地点中 5 地点で PEC/PNEC 比が 0.1 以上であった。

本物質については、環境中への排出を抑制する取り組みが行われているところもあるが、これまでに実施された調査における検出状況等を踏まえると、環境中濃度の推移を広く把握する必要があると考えられる。

5. 引用文献等

（1）物質に関する基本的事項

1) UNEP (2006): Report of the Persistent Organic Pollutants Review Committee on the work of its second meeting Risk profile on perfluorooctane sulfonate. UNEP/POPS/POPRC.2/17/Add.5.
2) 3M (2003): Environmental and Health Assessment of Perfluorooctane Sulfonic Acid and its Salts, August 20, 2003.
3) OECD (2002): Co-operation on Existing Chemicals - Hazard Assessment of Perfluorooctane Sulfonate and its Salts.ENV/JM/RD(2002)17/FINAL.JT00135607.
4) U.S. Environmental Protection Agency, MPBPWIN™ v.l.41.
5) 経済産業公報 (2002.3.26).
6) 独立行政法人製品評価技術基盤機構：既存化学物質安全性点検データ, (http://www.safe.nite.go.jp/japan/Haz_start.html, 2007.9.4 現在).
7) Ellefson, M.E. (2001): Soil Adsorption/Desorption Study of Potassium Perfluorooctanesulfonate (PFOS). 3M Environmental Laboratory. Project Number E00-1311.
8) Ministry of Foreign Affairs (2007): Responses to request for information on Annex F requirements for the proposed POPs substances, perfluorooctane sulfonate (PFOS) and PFOS-related substances, Feb. 9, 2007, (http://www.pops.int/documents/meetings/poprc/prepdocs/annexFsubmissions/submissions.htm, 2007.9.4 現在).
9) UNEP (2007): Draft Risk Management Evaluation: perfluorooctane sulfonate. UNEP/POPS/POPRC.3/13.
10) 経済産業省 (2007)：PFOS 製造禁止に伴う PFOS 等の使用と代替可能性に関する調査の結果について, (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/03kanri/c05temp4.htm, 2007.9.5 現在).

（2）ばく露評価

1) 環境省環境保健部環境安全課 (2006)：平成 16 年度化学物質環境実態調査.
2) Saito N, Harada K, Inoue K, Sasaki K, Yoshinaga T, Koizumi A. (2004) : Perfluorooctanoate and perfluorooctane sulfonate concentrations in surface water in Japan. J Occup Health 46:49-59.
3) K.Harada, N. Saito, K. Inoue, A. Koizumi (2003): Perfluorooctane Sulfonate Contamination of Drinking Water in the Tama River, Japan: Estimated Effects on Resident Serum Levels. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 71:31-36.
4) 大阪市水道局水道原水および浄水の測定結果.
5) 大阪府 (2007)：水道水中におけるパーフルオロオクタンスルホン酸（PFOS）、パーフルオロオクタン酸（PFOA）調査結果について. (http://www.pref.osaka.jp/fumin/html/15938.html, 2008.2.1 現在)

6) 三矢律子、染谷暁子、細田憲男、松崎智洋、大原憲司 (2007) : PFOS 及び PFOA の実態調査と浄水処理における除去性. 第 58 回全国水道研究発表会講演集. 554-555.
7) 大阪府 (2007) : パーフルオロオクタン酸(PFOA)及びパーフルオロオクタンスルホン酸(PFOS)に係る河川等の調査結果について. (http://www.epcc.pref.osaka.jp/press/h19/0831_2/, 2007.9.24 現在); 大阪府 (2007) : 神崎川水域におけるパーフルオロオクタン酸（PFOA）等に係る水質調査結果等について. (http://www.pref.osaka.jp/fumin/html/17827.html, 2007.12.26 現在)
8) 小泉昭夫、大野佐代子、原田浩二、浅川明弘、井上佳代子 (2007) : 難分解性 Perfluorooctanoic acid(PFOA)による地下水汚染. 第 80 回日本産業衛生学会. (http://hes.pbh.med.kyoto-u.ac.jp/pfcreview/pdf/j109.pdf, 2007.7.28 現在)
9) 南山瑞彦、山懸弘樹 (2005) : 6. 土壌地下水汚染が水域に及ぼす影響に関する研究. 平成 16 年度下水道関係調査研究年次報告書集. 157-160.
10) 環境省環境保健部環境安全課 (2007) : 平成 17 年度化学物質環境実態調査結果.
11) 環境省環境保健部環境安全課 (2004) : 平成 14 年度化学物質環境汚染実態調査.
12) 大阪府 (2007) : パーフルオロオクタン酸(PFOA)及びパーフルオロオクタンスルホン酸(PFOS)に係る河川等の調査結果について. (http://www.epcc.pref.osaka.jp/press/h19/0831_2/, 2007.9.24 現在); 大阪府 (2007) : 神崎川水域におけるパーフルオロオクタン酸（PFOA）等に係る水質調査結果等について. (http://www.pref.osaka.jp/fumin/html/17827.html, 2007.12.26 現在); 大阪市 (2007) : 大阪市内公共用水域におけるパーフルオロオクタン酸（PFOA）及びパーフルオロオクタンスルホン酸（PFOS）に係る調査結果を公表します. (http://www.city.osaka.jp/oshirase/kankyojigyo/html/info610011071120132446.html, 2007.12.28 現在)
13) 大阪市 (2007) : 大阪市内公共用水域におけるパーフルオロオクタン酸（PFOA）及びパーフルオロオクタンスルホン酸（PFOS）に係る調査結果を公表します. (http://www.city.osaka.jp/oshirase/kankyojigyo/html/info610011071120132446.html, 2007.12.28 現在)
14) 兵庫県健康生活部環境管理局水質課 (2007) : パーフルオロオクタン酸(PFOA)に係る河川の環境調査及び下水道の調査結果について. (http://web.pref.hyogo.jp/press/press_ac021_00001847.html, 2007.7.18 現在)
15) 杉崎三男、細野繁雄、茂木茂 (2007) : 有機ハロゲン化合物の環境動態に関する基礎的研究. 埼玉県環境科学国際センター報(平成 18 年度). 第 7 号. (http://www.pref.saitama.lg.jp/A09/BA30/labo/report/no7/2006_84.pdf, 2007.10.2 現在); 茂木茂、細野繁雄、杉崎三男 (2007): 埼玉県内の河川水中 PFOS、PFOA の分布. 第 16 回環境化学討論会予稿集. 490-491.
16) 国立環境研究所（2006）：有機フッ素化合物等 POPs 様汚染物質の発生源評価・対策並びに汚染実態解明のための基盤技術開発に関する研究（特別研究）.
17) 小高良介、益永茂樹 (2006) : 東京湾におけるフッ素系界面活性剤の環境挙動. 水環境学会誌. 29(4):221-228.
18) Akiko Morikawa, Naoya Kamei, Kouji Harada, Kayoko Inoue, Takeo Yoshinaga, Norimitsu Saito and Akio Koizumi (2006) : The bioconcentration factor of perfluorooctane sulfonate is

significantly larger than that of perfluorooctanoate in wild turtles (*Trachemys scripta elegans* and *Chinemys reevesii*): An Ai river ecological study in Japan. Ecotoxicology and Environmental Safety 65:14-21.

19) 環境省環境保健部環境安全課 (2005) : 平成 15 年度化学物質環境実態調査.

20) 大阪府 (2007) : パーフルオロオクタン酸(PFOA)及びパーフルオロオクタンスルホン酸(PFOS)に係る河川等の調査結果について. (http://www.epcc.pref.osaka.jp/press/h19/0831_2/, 2007.9.24 現在)

21) 大阪府 (2007) : 神崎川水域におけるパーフルオロオクタン酸（PFOA）等に係る水質調査結果等について. (http://www.pref.osaka.jp/fumin/html/17827.html, 2007.12.26 現在)

（3）健康リスクの初期評価

1) Johnson, J.D., S.J. Gibson and R.E. Ober (1979): Absorption of FC-95-^{14}C in rats after a single oral dose. Riker Laboratories, Inc. U.S.EPA AR226-0007.

2) Johnson, J.D., S.J. Gibson, and R.E. Ober (1979): Extent and route of excretion and tissue distribution of total-carbon-14 in rats after a single intravenous dose of FC-95-^{14}C. Riker Laboratories, Inc. U.S.EPA AR226-0006.

3) Christian, M.S., A.M. Hoberman and R.G. York (1999): Combined (oral) gavage fertility, developmental and perinatal/postnatal reproduction toxicity study of PFOS in rats. Protocol No. 418-008. Study No. 6295.9. Argus Research Laboratories, Inc. U.S.EPA AR226-0563, AR226-0554.

4) Christian, M.S., A.M. Hoberman and R.G. York (1999): Oral (gavage) cross-fostering study of PFOS in rats. Protocol No. 418-014. Study No. T-6295.13. Argus Research Laboratories, Inc. U.S.EPA AR226-0571, AR226-0553.

5) Noker, P.E. and G.S. Gorman (2003): A pharmacokinetic study of potassium perfluorooctanesulfonate in the cynomolgus monkey. Southern Research Institute, Birmingham, Alabama, Southern Research Institute Study ID: 9921.6. U.S.EPA AR226-1356.

6) Noker, P.E. and G.S. Gorman (2003): A pharmacokinetic study of potassium perfluorohexanesulfonate in the cynomolgus monkey. Southern Research Institute, Birmingham, Alabama, Southern Research Institute Study ID: 9921.5. U.S.EPA AR226-1361.

7) Thomford, P.J. (2001): Extended recovery study following a 26-week capsule toxicity study with perfluorooctane sulfonic acid potassium salt (PFOS; T-6295) in cynomolgus monkeys. Covance 6329-268. Covance Laboratories Inc. U.S.EPA AR 226-1102.

8) Seacat, A.M., P.J. Thomford, K.J. Hansen, G.W. Olsen, M.T. Case and J.L. Butenhoff (2002): Subchronic toxicity studies on perfluorooctanesulfonate potassium salt in cynomolgus monkeys. Toxicol. Sci. 68: 249-264.

9) Johnson, J.D., S.J. Gibson and R.E. Ober (1984): Cholestyramine-enhanced fecal elimination of carbon-14 in rats after administration of ammonium [^{14}C]perfluorooctanoate or potassium [^{14}C]perfluorooctanesulfonate. Fundam. Appl. Toxicol. 4: 972-976.

10) Harada, K., N.Saito, K. Inoue, T. Yoshinaga, T. Watanabe, S. Sasaki, S.Kamiyama and A. Koizumi (2004): The influence of time, sex and geographic factors on levels of perfluorooctane sulfonate and perfluorooctanoate in human serum over the last 25 years. J. Occup. Health. 46: 141-147.

11) 3M Company (2000): Determination of serum half-lives of several fluorochemicals. FYI-0700-1378. 3M Company. U.S.EPA AR226-0610.

12) Olsen, G., D. Ehresman, J. Froehlich, J. Burris and J. Butenhoff (2005): Evaluation of the half-life ($t_{1/2}$) of elimination of perfluorooctanesulfonate (PFOS), perfluorohexanesulfonate (PFHS) and perfluorooctanoate (PFOA) from human serum. International symposium on fluorinated alkyl organics in environment. August 2005. Toronto, Canada.

13) Olsen, G.W., J.M. Burris, D.J. Ehresman, J.W. Froehlich, A.M. Seacat, J.L. Butenhoff and L.R. Zobel (2007): Half-life of serum elimination of perfluorooctanesulfonate, perfluorohexanesulfonate, and perfluorooctanoate in retired fluorochemical production workers. Environ. Health Perspect. 115: 1298-1305.

14) Kannan, K., S. Corsolini, J. Falandysz, G. Fillmann, K.S. Kumar, B.G. Loganathan, M.A. Mohd, J. Olivero, N. Van Wouwe, J.H. Yang, and K.M. Aldoust (2004): Perfluorooctanesulfonate and related fluorochemicals in human blood from several countries. Environ. Sci. Technol. 38: 4489-4495.

15) Harada, K., K. Inoue, A. Morikawa, T. Yoshinaga, N. Saito and A. Koizumi (2005): Renal clearance of perfluorooctane sulfonate and perfluorooctanoate in humans and their species-specific excretion. Environ. Res. 99: 253-261.

16) Kerstner-Wood, C., L. Coward and G. Gorman (2003): Protein binding of perfluorobutane sulfonate, perfluorohexanesulfonate, perfluorooctane sulfonate and perfluorooctanoate to plasma (human, rat, and monkey), and various human-derived plasma protein fractions. Southern Research Institute Study ID: 9921.7. U.S.EPA AR226-1354.

17) Butenhoff, J.L., and A.M. Seacat (2001): Comparative subchronic toxicity of perfluorooctanesulfonate (PFOS) and *N*-ethylperfluorooctanesulfonamidoethanol (*N*-EtFOSE). Toxicol. Sci. 54(Suppl.): 348.

18) Xu, L., D.M. Krenitsky, A.M. Seacat, J.L. Butenhoff and M.W. Anders (2004): Biotransformation of *N*-ethyl-*N*-(2-hydroxyethyl)perfluorooctanesulfonamide by rat liver microsomes, cytosol, and slices and by expressed rat and human cytochromes P450. Chem. Res. Toxicol. 17: 767-775.

19) Lau, C., K. Anitole, C. Hodes, D. Lai, A. Pfahles-Hutchens and J. Seed (2007): Perfluoroalkyl acids: A review of monitoring and toxicological findings. Toxicol. Sci. 99: 366-394.

20) US National Institute for Occupational Safety and Health, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.

21) Dean, W.P., D.C. Jessup, G. Thompson, G. Romig and D. Powell (1978): Fluorad fluorochemical surfactant FC-95 acute oral toxicity (LD50) study in rats. Study No. 137-083. International Research and Development Corporation. U.S.EPA AR226-0955.

22) Rusch, G.M., W.E. Rinehart and C.A. Bozak (1979): An acute inhalation toxicity study of T-2306 CoC in the rat. Project No. 78-7185. Bio/dynamics Inc. U.S.EPA AR226-0954.

23) Biesemeier, J. A. and D.L. Harris (1974): Primary skin irratation and primary eye irritation in albino rabbits, sample T-1117 (FC-95). WARF Institute Inc. U.S.EPA AR226-0647.

24) Ikeda, T., K. Fukuda, I. Mori, M. Enomoto, T. Komai and T. Suga (1987): Induction of cytochrome P-450 and peroxisome proliferation in rat liver by perfluorinated octanesulfonic acid. In Peroxisomes in Biology and Medicine (H. D. Fahimi and H. Sies, Eds.), pp. 304-308. Springer-Verlag, New York.

25) Sohlenius, A.K., A.M. Eriksson, C. Hogstrom, M. Kimland and J.W. DePierre (1993): Perfluorooctane sulfonic acid is a potent inducer of peroxisomal fatty acid beta-oxidation and other activities known to be affected by peroxisome proliferators in mouse liver. Pharmacol. Toxicol. 72: 90-93.

26) Berthiaume, J. and K.B. Wallace (2002): Perfluorooctanoate, perflourooctanesulfonate, and N-ethyl perfluorooctanesulfonamido ethanol; peroxisome proliferation and mitochondrial biogenesis. Toxicol. Lett. 129: 23-32.

27) Shipley, J.M., C.H. Hurst, S.S. Tanaka, F.L. DeRoos, J.L. Butenhoff, A.M. Seacat and D.J. Waxman (2004): *trans*-activation of PPARalpha and induction of PPARalpha target genes by perfluorooctane-based chemicals. Toxicol. Sci. 80: 151-160.

28) Vanden Heuvel, J.P., J.T. Thompson, S.R. Frame and P.J. Gillies (2006): Differential activation of nuclear receptors by perfluorinated fatty acid analogs and natural fatty acids: a comparison of human, mouse, and rat peroxisome proliferator-activated receptor-alpha, -beta, and -gamma, liver X receptor-beta, and retinoid X receptor-alpha. Toxicol. Sci. 92: 476-489.

29) Takacs, M.L. and B.D. Abbott (2007): Activation of mouse and human peroxisome proliferator-activated receptors (alpha, beta/delta, gamma) by perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonate. Toxicol. Sci. 95: 108-117.

30) Seacat, A.M., P.J. Thomford, K.J. Hansen, L.A. Clemen, S.R. Eldridge, C.R. Elcombe and J.L. Butenhoff (2003): Sub-chronic dietary toxicity of potassium perfluorooctanesulfonate in rats. Toxicology 183: 117-131.

31) Seacat, A.M., P.J. Thomford, K.J. Hansen, L.A. Clemen, S.R. Eldridge, C.R. Elcombe and J.L. Butenhoff (2003): Erratum to “Sub-chronic dietary toxicity of potassium perfluorooctanesulfonate in rats” [Toxicology. 183:117-131]. Toxicology. 192: 263-264.

32) 野原恵子 (2007):トキシコゲノミクスを利用した環境汚染物質の免疫毒性評価法. 国立環境研究所. http://www.nies.go.jp/health/toxicogm/riyo/nohara-0.html.

33) Goldenthal, E.I., D.C. Jessup, R.G. Geil and J.S. Mehring (1978): Ninety day subacute rat toxicity study. Study No. 137-085. International Research and Development Corporation. U.S.EPA AR226-0139, AR226-0255.

34) Thomford, P.J. (2002): 104-week dietary chronic toxicity and carcinogenicity study with perfluorooctane sulfonic acid potassium salt (PFOS; T-6295) in rats. Covance study No. 6329-183. Covance Laboratories Inc. U.S.EPA AR226-1070a, AR226-0956.

35) Seacat, A.M., P.J. Thomford and J.L. Butenhoff (2002): Terminal observations in Sprague-Dawley rats after lifetime dietary exposure to potassium perfluorooctanesulfonate. Toxicol. Sci. 66 (Suppl.): 185.

36) Goldenthal, E.I., D.C. Jessup, R.G. Geil and J.S. Mehring (1979): Ninety day subacute rhesus monkey toxicity study. Study No. 137-087. International Research and Development Corporation. U.S.EPA AR226-0138, AR226-0256.

37) Goldenthal, E.I., D.C. Jessup, R.G. Geil and J.S. Mehring (1978): Ninety-day subacute rhesus monkey toxicity study. Study No. 137-092. International Research and Development Corporation. U.S.EPA AR226-0137.

38) Gortner, E.G. (1980): Oral teratology study of FC-95 in rats. Experiment No. 0680TR0008. Safety Evaluation Laboratory and Riker Laboratories, Inc. U.S.EPA AR226-0016.

39) Wetzel, L.T. (1983): Rat teratology study, T-3351, Final Report. Project No. 154-160. Hazleton Laboratories America, Inc. U.S.EPA AR226-0014.

40) Thibodeaux, J.R., R.G. Hanson, J.M. Rogers, B.E. Grey, B.D. Barbee, J.H. Richards, J.L. Butenhoff, L.A. Stevenson and C. Lau (2003): Exposure to perfluorooctane sulfonate during pregnancy in rat and mouse. I: Maternal and prenatal evaluations. Toxicol. Sci. 74: 369-381.

41) Thibodeaux, J.R., R.G. Hanson, J.M. Rogers, B.E. Grey, B.D. Barbee, J.H. Richards, J.L. Butenhoff, L.A. Stevenson and C. Lau (2004): Erratum. Exposure to perfluorooctane sulfonate during pregnancy in rat and mouse: Maternal and prenatal evaluations. Toxicol. Sci. 82: 359.

42) Lau, C., J.R. Thibodeaux, R.G. Hanson, J.M. Rogers, B.E. Grey, M.E. Stanton, J.L. Butenhoff and L.A. Stevenson (2003): Exposure to perfluorooctane sulfonate during pregnancy in rat and mouse. II: Postnatal evaluation. Toxicol. Sci. 74: 382-392.

43) Christian, M.S., A.M. Hoberman and R.G. York (1999): Oral (Stomach Tube) Developmental Toxicity Study of PFOS in Rabbits. Protocol No. 418-012. Argus Research Laboratories, Inc. U.S.EPA AR226-0949.

44) Case, M.T., R.G. York and M.S. Christian (2001): Rat and rabbit oral developmental toxicology studies with two perfluorinated compounds. Int. J. Toxicol. 20: 101-109.

45) Luebker, D.J., M.T. Case, R.G. York, J.A. Moore, K.J. Hansen and J.L. Butenhoff (2005): Two-generation reproduction and cross-foster studies of perfluorooctanesulfonate (PFOS) in rats. Toxicology. 215: 126-148.

46) Grasty, R.C., B.E. Grey, C.S. Lau and J.M. Rogers (2003): Prenatal window of susceptibility to perfluorooctane sulfonate-induced neonatal mortality in the Sprague-Dawley rat. Birth Defects Res. B: Dev. Reprod. Toxicol. 68: 465-471.

47) Grasty, R.C., N. Roberts, G. Klinefelter, J.A. Bjork, K.B. Wallace, C.S. Lau and J.M. Rogers (2005): Effects of prenatal perfluorooctanesulfonate (PFOS) exposure on lung maturation in the perinatal rat. Birth Defects Res. Part A: Clin. Mol. Teratol. 73: 314.

48) Luebker, D.J., R.G. York, K.J. Hansen, J.A. Moore and J.L. Butenhoff (2005): Neonatal mortality from *in utero* exposure to perfluorooctanesulfonate (PFOS) in Sprague-Dawley rats: dose-response, and biochemical and pharamacokinetic parameters. Toxicology. 215:149-169.

49) Fan, Y.O., Y.H. Jin, Y.X. Ma and Y.H. Zhang (2005): Effects of perfluorooctane sulfonate on spermiogenesis function of male rats. Wei. Sheng. Yan. Jiu. 34: 37-39. (in Chinese).

50) Alexander, B.H., G.W. Olsen, J.M. Burris, J.H. Mandel and J.S. Mandel (2003): Mortality of employees of a perfluorooctanesulphonyl fluoride manufacturing facility. Occup. Environ. Med. 60: 722-729.

51) Grice, M.M., B.H. Alexander, R. Hoffbeck and D.M. Kampa (2007): Self-reported medical conditions in perfluorooctanesulfonyl fluoride manufacturing workers. J. Occup. Environ. Med. 49: 722-729.

52) Olsen, G.W., M.M. Burlew, J.C. Marshall, J.M. Burris and J.H. Mandel (2004): Analysis of episodes of care in a perfluorooctanesulfonyl fluoride production facility. J. Occup. Environ. Med. 46: 837-846.

53) Olsen, G.W., M.M. Burlew, J.M. Burris, J.H. Mandel (2001): A cross-sectional analysis of serum perfluorooctanesulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) in relation to clinical chemistry, thyroid hormone, hematology and urinalysis results from male and female employee participants of the 2000 Antwerp and Decatur fluorochemical medical surveillance program. Final report. 3M Medical Department. U.S.EPA AR226-1047.

54) Olsen, G.W., J.M. Burris, M.M. Burlew and J.H. Mandel (2003): Epidemiologic assessment of worker serum perfluorooctanesulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) concentrations and medical surveillance examinations. J. Occup. Environ. Med. 45: 260-270.

55) Olsen, G.W., M.M. Burlew, J.M. Burris and J.H. Mandel (2001): A Longitudinal analysis of serum perfluorooctanesulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) levels in relation to lipid and hepatic clinical chemistry test results from male employee participants of the 1994/95, 1997, and 2000 fluorochemical medical surveillance program. 3M Final Report. U.S.EPA AR226-1088.

56) Apelberg, B.J., F.R. Witter, J.B. Herbstman, A.M. Calafat, R.U. Halden, L.L. Needham and L.R. Goldman (2007): Cord serum concentrations of perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) in relation to weight and size at birth. Environ. Health Perspect. 115: 1670-1676.

57) Fei, C., J.K. McLaughlin, R.E. Tarone and J. Olsen (2007): Perfluorinated chemicals and fetal growth: A study within the Danish National Birth Cohort. Environ. Health Perspect. 115: 1677-1682.

58) Inoue, K., F. Okada, R. Ito, S. Kato, S. Sasaki, S. Nakajima, A. Uno, Y. Saijo, F. Sata, Y. Yoshimura, R. Kishi and H. Nakazawa (2004): Perfluorooctane sulfonate (PFOS) and related perfluorinated compounds in human maternal and cord blood samples: assessment of PFOS exposure in a susceptible population during pregnancy. Environ. Health Perspect. 112: 1204-1207.

59) Litton Bionetics, Inc. (1978): Mutagenicity evaluation of T-2014 CoC in the Ames *Salmonella*/microsome plate test. U.S.EPA AR226-0128.

60) Mecchi, M. S. (1999): *Salmonella- Eschericia coli*/mammalian-microsome reverse mutation assay with PFOS. Covance study No. 20784-0-409. Covance Laboratories Inc. U.S.EPA AR226-0133.

61) Murli, H. (1999): Chromosomal aberrations in human whole blood lymphocytes with PFOS. Covance study No. 20784-0-449. Covance Laboratories Inc. U.S.EPA AR226-0131.

62) Cifone, M.A. (1999): Unscheduled DNA synthesis in rat liver primary cell cultures with PFOS. Covance study No. 20780-0-447. Covance Laboratories Inc. U.S.EPA AR226-0132.

63) Simmon, V.F. (1978): *in vitro* microbiological mutagenicity assays of 3M Company compounds T-2247 CoC and T-2248 CoC. SRI International. U.S.EPA AR226-0134.

64) Murli, H. (1996): Mutagenicity test on T-6295 in an *in vivo* mouse micronucleus assay. Covance study No. 17403-0-455. Corning Hazleton Inc. U.S.EPA AR226-0130.

65) Upham, B.L., N.D. Deocampo, B. Wurl and J.E Trosko (1998): Inhibition of gap junctional intercellular communication by perfluorinated fatty acids is dependent on the chain length of the fluorinated tail. Int. J. Cancer. 78: 491-495.

66) Hu, W., P.D. Jones, B.L. Upham, J.E. Trosko, C. Lau and J.P. Giesy (2002): Inhibition of gap junctional intercellular communication by perfluorinated compounds in rat liver and dolphin kidney epithelial cell lines *in vitro* and Sprague-Dawley rats *in vivo*. Toxicol. Sci. 68: 429-436.

67) Thomford, P.J. (2001): 104-Week dietary carcinogenicity study with narrow range (98.1%) *N*-ethylperfluorooctanesulfonamido ethanol in rats. Covance study No. 6329-212 and 228. Covance Laboratories Inc. U.S.EPA AR226-1068a, AR226-0267.

68) Thomford, P.J., A.M. Seacat and J.L. Butenhoff (2002): Terminal observations in Sprague-Dawley rats after lifetime dietary exposure to *N*-ethylperfluorooctanesulfonamido ethanol. Toxicol. Sci. 66 (Suppl.): 185-186.

69) Alexander, B.H. and G.W. Olsen (2007): Bladder cancer in perfluorooctanesulfonyl fluoride manufacturing workers. Ann. Epidemiol. 17: 471-478.

（4）生態リスクの初期評価

1)-：U.S.EPA「AQUIRE」；該当なし

2)：環境省(庁)データ；該当なし

3)：(独)国立環境研究所：化学物質環境リスク評価検討調査報告書；該当なし

4)-：その他

2007068：Boudreau, T.M., P.K. Sibley, S.A. Mabury, D.G.C. Muir, K.R. Solomon (2003): Laboratory Evaluation of Toxicity of Perfluorooctane Sulfonate (PFOS) on *Selenastrum capricornutum*, *Chlorella vulgaris*, *Lemna gibba*, *Daphnia magna*, and *Daphnia pulicaria*. Arch. Environ. Contam. Toxicol. 44: 307-313.

2007069：MacDonald, M.M., A.L. Warne, N.L. Stock, S.A. Mabury, K.R. Solomon, and P.K. Sibley (2004): Toxicity of Perfluorooctane Sulfonic acid and Perfluorooctanoic acid to *Chironomus tentans*. Environmental Toxicology and Chemistry. 23: 2116-2123.

2007070：Ankley, G.T., D.W. Kuehl, M.D. Kahl, K.M. Jensen, B.C. Butterworth, and J.W. Nichols (2004): Partial life-cycle toxicity and bioconcentration modeling of Perfluorooctanesulfonate in the northern leopard frog (*Rana pipiens*). Environmental Toxicology and Chemistry, 23: 2745-2755.

5)-：OECD (2002): Co-operation on Existing Chemicals - Hazard Assessment of Perfluorooctane Sulfonate and its Salts. ENV/JM/RD (2002) 17/FINAL.JT00135607.

1 : Robust Study Report Reference No. 1 – 96-Hour Static Acute Toxicity Test with the Fathead Minnow (*Pimephales promelas*).

2 : Robust Study Report Reference No. 2 – 96-Hour Toxicity Test with the Freshwater Alga (*Selenastrum capricornutum*).

3 : Robust Study Report Reference No. 3 - 48-Hour Static Acute Toxicity Test with the Cladoceran (*Daphnia magna*).

4 : Robust Study Report Reference No. 4 - 96-Hour Shell Deposition Test with the Eastern Oyster (*Crassostrea virginica*).

5 : Robust Study Report Reference No. 5 - 96-Hour Static Acute Toxicity Test with the Freshwater Mussel (*Unio complamatus*).

7 : Robust Study Report Reference No. 7 - 96-Hour Static Acute Toxicity Test with the Saltwater Mysid (*Mysidopsis bahia*).

8 : Robust Study Report Reference No. 8 - Early Life-Stage Toxicity Test with the Fathead Minnow (*Pimephales promelas*).

9 : Robust Study Report Reference No. 9 - Semi-Static Life-Cycle Toxicity Test with the Cladoceran (*Daphnia magna*).

10 : Robust Study Report Reference No. 10 - Flow-through Life-Cycle Toxicity Test with the Saltwater Mysid (*Mysidopsis bahia*).

13 : Robust Report Reference No. 13 - Multi-Phase Exposure / Recovery Algal Assay Test.

14 : Robust Study Report Reference No. 14 - The Effects of Continuous Aqueous Exposure to 14C-78.02 on Hatchability of Eggs and Growth and Survival of Fry of Fathead Minnow (*Pimephales promelas*) Summary of histopathological examinations of Fathead Minnow (*Pimephales promelas*) exposed to78.02 for 30 Days.

15 : Robust Study Report Reference No. 15 - Effect of Potassium Perfluorooctanesulfonate on Survival, etc. (Daphnid reproduction).

16 : Robust Study Report Reference No. 16 - *Pimephales promelas* 96-hour Toxicity Test Data Summary. Sample FC-94-X (Li salt of PFOS).

17 : Robust Study Report Reference No. 17 - 48-hour Acute Toxicity to Daphnia, *Daphnia magna*. FC-94-X (Li salt of PFOS).

20 : Robust Study Report Reference No. 20 - 96-hour Acute Toxicity Test on Bluegill Sunfish (FC-99,DEA salt of PFOS).

28 : Robust Study Report Reference No. 28 – Acute toxicity of P3025 Developmental Material to Fathead minnow (*Pimephales promelas*).

29 : Robust Study Report Reference No. 29 – Acute toxicity of P3025 Developmental Material *Daphnia magna.*

30 : Robust Study Report Reference No. 30 - Acute toxicity of PFOS to Rainbow trout in saltwater.

31 : Robust Study Report Reference No. 31 - Acute toxicity of PFOS to Rainbow trout in freshwater.

32 : Robust Study Report Reference No. 32 - Acute toxicity of PFOS to *Artemia* sp..

33 : Robust Study Report Reference No. 33 - Acute toxicity of PFOS to *Daphnia magna*.

36 : Robust Study Report Reference No. 36 - PFOS: A 96-hour toxicity test with the freshwater alga (*Anabaena flos-aquae*).

37 : Robust Study Report Reference No. 37 - PFOS: A 7-day toxicity test with Duckweed (*Lemna gibba* G3).

38 : Robust Study Report Reference No. 38 - PFOS: A 96-hour toxicity test with freshwater diatom (*Navicula pelliculosa*).

39 : Robust Study Report Reference No. 39 - PFOS: A 96-hour toxicity test with the marine diatom (*Skeletonema costatum*).

40 : Robust Study Report Reference No. 40 - PFOS: A frog embryo teratogenesis assay – *Xenopus* (FETAX).

41 : Robust Study Report Reference No. 41 - Perfluorooctanesulfonate, Potassium salt (PFOS): A flowthrough bioconcentration test with the Bluegill (*Lepomis macrochirus*).

42 : Robust Study Report Reference No. 42 - Perfluorooctanesulfonate, Potassium salt (PFOS): 96-Hour Static Acute Toxicity Test with the Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*) in freshwater.

43 : Robust Study Report Reference No. 43 - Perfluorooctanesulfonate, Potassium salt (PFOS): 96-Hour Semi-Static Acute Toxicity Test with the Sheepshead Minnow (*Cyprinodon variegatus*) in saltwater.